

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年8月18日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/075975 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: G01N 30/34, 30/32, 37/00, 35/08, 27/62, B01J 19/00, B03B 5/00, B01D 63/00, 69/00

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 飯田一浩 (IIDA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒1088001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001381

(74) 代理人: 速水 進治 (HAYAMI, Shinji); 〒1500021 東京都渋谷区恵比寿西2-17-16 代官山TKビル1階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005年2月1日 (01.02.2005)

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

(25) 国際出願の言語: 日本語

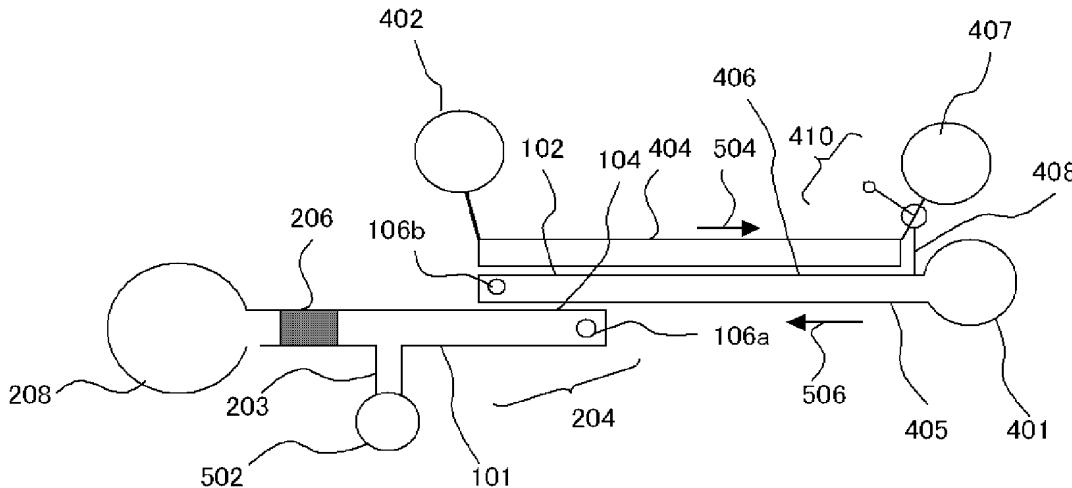
/続葉有/

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-031435 2004年2月6日 (06.02.2004) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本電気  
株式会社 (NEC CORPORATION) [JP/JP]; 〒1088001  
東京都港区芝五丁目7番1号 Tokyo (JP).

(54) Title: CONTROL STRUCTURE, SEPARATING DEVICE, GRADIENT FORMING DEVICE, AND MICRO CHIP USING THE SAME

(54) 発明の名称: 制御構造、分離装置およびグラディエント形成装置ならびにそれらを用いるマイクロチップ



(57) Abstract: A control structure (204), comprising a first flow passage (101) for passing a first fluid, an intercepting part (104) communicating with the first flow passage (101) and intercepting the first fluid, and a second flow passage (102) leading a second fluid to the intercepting part (104). The control structure controls the passing of the first fluid from the first flow passage (101) to the second flow passage (102). A gradient forming device, comprising a forward flow passage (405) for passing a first fluid composition, a reverse flow passage (404) arranged parallel with the forward flow passage (405) and allowing a second fluid composition to flow therethrough, and a partition wall (406) partitioning the forward flow passage (405) from the reverse flow passage (404) and allowing at least the specified components of the first fluid composition and the second fluid composition to be passed therethrough.

(57) 要約: 第一の液体の通る第一の流路 (101) と、第一の流路 (101) に連通し、第一の液体を堰き止め  
る堰き止め部 (104) と、第二の液体を堰き止め部 (104) に導く第二の流路 (102) と、を備え、第一の  
流路 (101) から第二の流路 (102) への第一の液体の通過を制御する制

/続葉有/

WO 2005/075975 A1



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

制御構造、分離装置およびグラディエント形成装置ならびにそれらを用いるマイクロチップ

## 技術分野

[0001] 本発明は、制御構造、分離装置およびグラディエント形成装置ならびにそれらを用いるマイクロチップなどに関する。

## 背景技術

[0002] 近年、試料の前処理・反応・分離・検出などの化学操作をマイクロチップ上で行うマイクロ化学分析( $\mu$ -TAS)が急速に発展しつつある。マイクロ化学分析によれば、使用する試料が微量で済み、環境負荷も小さく高感度な分析が可能となる。

[0003] このような分析を可能とする技術として、マイクロチップを活用する技術がある。この技術において、アフィニティクロマトグラフィーの技術を導入する試みが提案されている(特許文献1)。この装置においては、流路中にビーズ等を担体とする親和性吸着体の充填領域が設けられており、流路に目的成分を含む試料を流すと、目的成分が親和性吸着体に吸着されるようになっている。

[0004] このような構成では、目的の物質を親和性吸着体に吸着させた後、親和性吸着体から脱着させて回収する必要があるが、この際に高濃度の塩溶液や有機溶媒の濃度が経時的に変化するいわゆるグラディエント液を用いる場合がある。

[0005] 図10は、通常のサイズのカラムによるクロマトグラフィーのためにグラディエント形成を行う従来のグラディエント形成装置を示す概略図である。

[0006] マイクロチップにおけるカラムクロマトグラフィーのために、グラディエント液を形成する必要がある場合、従来技術を用いると、以下のような構成からなる外付け装置が必要であった。

[0007] 例えば、図10(A)に示すように、第一の容器304AにA溶液302Aを用意し、第二の容器304BにB溶液302Bを用意する必要がある。そして、A溶液の流路306Aに設けられたA溶液の可変ポンプ308AによりA溶液を供給し、B溶液の流路306Bに設けられたB溶液の可変ポンプ308BによりB溶液を供給し、混合溶液を形成する。

そして、その混合溶液を流路312によりマイクロチップに供給する。

[0008] そして、図10(B)に示すように、A液側とB液側のポンプの流量を調節することで、特定物質の濃度の経時的なグラディエントを有する混合溶液をマイクロチップに供給することができるようになる。

特許文献1:特開2002-502597号公報

### 発明の開示

[0009] ところで、マイクロチップ上で分析を行うためには、装置全体の小型化が必要となる。しかしながら、図10に示したように、ポンプなどの外付け構成を用いると、装置全体の小型化が困難である。

[0010] 本発明は上記課題に鑑みてなされたものであり、微細なスケールでの試料溶液の分析を可能とするようなマイクロチップを実現する技術、例えば分離装置、およびこれに適用される流体の制御構造、グラディエント形成装置を提供することを目的とする。

[0011] 本発明によれば、第一の液体の通る第一の流路と、第一の流路に連通し、第一の液体を堰き止める堰き止め部と、第二の液体を堰き止め部に導く第二の流路と、を備え、第一の流路から第二の流路への第一の液体の通過を制御する制御構造が提供される。

[0012] このような構成によれば、第一の液体を堰き止める堰き止め部を備えるため、第二の流路内に液体が存在しない場合には、第一の流路から第二の流路への第一の液体の通過が堰き止め部により堰き止められる。その結果、この第二の流路内に液体を導入するか否かにより制御構造の開閉を制御することができ、微細なスケールで液体の通過を制御する制御構造を実現することができる。

[0013] また、本発明によれば、第一の流路と、第二の流路と、これらの流路に連通する連通部と、連通部に設けられ、第一の流路から第二の流路への第一の液体の流動を堰き止める堰き止め部と、を備え、堰き止め部は、第二の流路に液体が存在しないとき、第一の流路から第二の流路への第一の液体の通過を制限し、第二の流路に液体が存在するとき、第一の流路と第二の流路との間の液体の流通を許容する制御構造が提供される。

[0014] このような構成によれば、第二の流路に液体が存在しないとき、第一の流路から第

二の流路への第一の液体の通過を制限し、第二の流路に液体が存在するとき、第一の流路と第二の流路との間の液体の流通を許容するので、第二の流路内に液体を導入するか否かにより制御構造の開閉を制御することができ、微細なスケールで液体の通過を制御する制御構造を実現することができる。

[0015] また、本発明によれば、第一の組成液が流れる順流路と、順流路と並行し、第二の組成液が流れる逆流路と、順流路に連通し、第一の組成液の原液を順流路に導入する第一の導入部と、順流路の下流側において逆流路に連通し、第二の組成液の原液を逆流路に導入する第二の導入部と、順流路と逆流路とを隔て、第一の組成液または第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な隔壁と、順流路の下流側において順流路に連通し、特定成分が濃度勾配を示す第一の組成液を採取するグラディエント液採取部と、を備えるグラディエント形成装置が提供される。

[0016] このような構成によれば、順流路と逆流路とを隔て、第一の組成液または第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な隔壁が設けられているため、第一の組成液と第二の組成液とが対向流を形成しながら混合することとなる。その結果、微細なスケールでグラディエント液を作成するグラディエント形成装置を実現することができる。

[0017] 本明細書において、グラディエント形成装置とは、2種類以上の組成の液体を混合することにより、濃度勾配(グラディエント)を有する液体を形成する装置を意味する。2種類以上の液体としては、特に限定する趣旨ではないが、塩溶液とバッファー溶液との組合せなどがあり得る。

[0018] 以上、本発明の構成について説明したが、これらの構成を任意に組み合わせたものも本発明の態様として有効である。

[0019] また、本発明の制御構造を、その制御構造を用いる装置または分離装置、その分離装置の洗浄方法またはその分離装置を用いる特定物質の分離方法などの間で変換したものもまた、本発明の態様として有効である。

[0020] さらに、本発明のグラディエント形成装置を、そのグラディエント形成装置を用いるグラディエント形成方法などの間で変換したものもまた、本発明の態様として有効である。

[0021] そして、本発明の制御構造およびグラディエント形成装置を、それらを組み合わせた装置またはマイクロチップ、そのマイクロチップを用いる特定物質の分離方法または質量分析システムなどの間で変換したものもまた、本発明の態様として有効である。

[0022] 本発明によれば、微細なスケールでの試料溶液の分析を可能とするようなマイクロチップを実現する技術、例えば分離装置、およびこれに適用される流体の制御構造、グラディエント形成装置が提供される。

#### 図面の簡単な説明

[0023] 上述した目的、およびその他の目的、特徴および利点は、以下に述べる好適な実施の形態、およびそれに付随する以下の図面によってさらに明らかになる。

[0024] [図1]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す平面図である。

[図2]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す平面図である。

[図3]本発明の一実施形態の制御構造の要部を示す平面図である。

[図4]本発明の一実施形態の制御構造の構成を別の角度から示す図である。

[図5]本発明の一実施形態の制御構造の構成の斜視図である。

[図6]本発明の一実施形態の制御構造に備わる柱状体の表面の構成を示す図である。

[図7]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す部分断面図である。

[図8]本発明の一実施形態の制御構造の製造途中の断面図である。

[図9]本発明の一実施形態の制御構造を備える分離装置を示す図である。

[図10]通常のサイズのカラムによるクロマトグラフィーのためにグラディエント形成を行う従来のグラディエント形成装置の一例を示す概略図である。

[図11]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置を示す概略図である。

[図12]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す拡大平面図である。

[図13]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す斜視図である。

[図14]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置によるグラディエント形成の様

子を示す概念図である。

[図15]本発明の一実施形態のマイクロチップを示す概略図である。

[図16]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す部分断面図である。

[図17]本発明の一実施形態の制御構造の要部を示す部分平面図である。

[図18]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す部分概略図である。

[図19]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す部分断面図である。

[図20]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の断面図である。

[図21]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の平面図である。

[図22]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す概略図である。

[図23]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す概略図である。

[図24]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の順流路および逆流路の構成を示す図である。

[図25]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の順流路および逆流路の構成を示す図である。

[図26]本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す平面図である。

[図27]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す概略図である。

[図28]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる液体スイッチの構成を示す平面図である。

[図29]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる遅延装置を示す平面図である。

[図30]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる遅延装置を示す平面図である。

[図31]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる分注装置を示す平面図である。

[図32]本発明の一実施形態のグラディエント形成装置と遅延装置とを組み合わせた

構造を示す平面図である。

[図33]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いるタイミング調整装置を示す平面図である。

[図34]本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いるタイミング調整装置を示す平面図である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0025] 本発明による制御構造において、第一の流路と、第二の流路とは、堰き止め部の近傍の領域で互いに並行してもよい。また、第一の流路および第二の流路は、单一の基板上に形成されている流路溝であってもよい。

[0026] 堰き止め部は、第一の液体に対する疎液性が第一の流路よりも高い領域を備えてよい。堰き止め部は、第一の流路の単位体積あたり表面積よりも大きい単位体積あたり表面積を有してもよい。堰き止め部は、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁に設けられた複数の連通流路からなってもよい。堰き止め部は、多孔質体を備えてもよい。堰き止め部は、単数または複数の突起部を備えてもよい。

[0027] 第一の流路は、外部雰囲気と連通する第一の開口部を備え、第二の流路は、外部雰囲気と連通する第二の開口部を備えてもよい。

本発明による装置は、上記の制御構造を備える装置である。

[0028] 本発明による分離装置は、試料液中の特定物質を分離する分離部と、上記の制御構造と、試料液の導入部と、洗浄液の導入部と、特定物質の脱離液の導入部と、を備える分離装置である。この制御構造は、分離部と前記第一の流路を介して連通する。この試料液の導入部および洗浄液の導入部は、第一の流路に、制御構造と分離部との間で連通する。この脱離液の導入部は、制御構造に第二の流路を介して連通する。

[0029] また、この分離装置の洗浄方法は、洗浄液の導入部に洗浄液を導入し、第一の流路に洗浄液を流入させ、分離部を前記洗浄液で洗浄するステップを備える洗浄方法である。

[0030] また、この分離装置による特定物質の分離方法は、試料液の導入部に試料液を導入し、第一の流路に試料液を流入させ、分離部に特定物質を取り込ませるステップと

、洗浄液の導入部に洗浄液を導入し、第一の流路に洗浄液を流入させ、分離部を洗浄液で洗浄するステップと、脱離液の導入部に脱離液を導入し、第二の流路および制御構造を介して脱離液を第一の流路に流入させ、特定物質を分離部から脱離させるステップと、を備える分離方法である。

- [0031] 順流路および逆流路は、单一の基板上に形成されている流路溝である構成としてもよい。隔壁は、順流路および逆流路に連通する複数の流路を備える構成としてもよい。隔壁は、少なくとも特定成分を透過させる膜からなる構成としてもよい。
- [0032] 本発明によるグラディエント形成装置は、逆流路の隔壁と接する領域の下流側に設けられた、第二の組成液を堰き止める堰き止め部と、堰き止め部またはその下流側の箇所で逆流路に連通し、第一の導入部またはその下流側の箇所で順流路と連通し、堰き止め部へ第一の組成液を導くトリガーリーと、を備える液体スイッチをさらに備えてもよい。
- [0033] このようなグラディエント形成装置によるグラディエント形成方法は、第二の導入部に、第二の組成液の原液を導入するステップと、第一の導入部に、第一の組成液の原液を導入するステップと、グラディエント液採取部より、特定成分が濃度勾配を示す第一の組成液を採取するステップと、を備えるグラディエント形成方法である。
- [0034] 本発明によるマイクロチップは、基板と、基板上に形成されている上記の分離装置と、基板上に形成されているグラディエント形成装置と、を備えるマイクロチップである。グラディエント形成装置は、第一の組成液が流れる順流路と、順流路と並行し、第二の組成液が流れる逆流路と、順流路に連通し、第一の組成液の原液を順流路に導入する第一の導入部と、順流路の下流側において逆流路に連通し、第二の組成液の原液を逆流路に導入する第二の導入部と、順流路と逆流路とを隔て、第一の組成液または第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な隔壁と、順流路の下流側において順流路に連通し、特定成分が濃度勾配を示す第一の組成液を採取するグラディエント液採取部と、を備える。グラディエント液採取部は、分離装置に含まれる脱離液の導入部と連通する。
- [0035] このマイクロチップによる特定物質の分離方法は、試料液の導入部に試料液を導入し、第一の流路に試料液を流入させ、分離部に特定物質を取り込ませるステップと

、洗浄液の導入部に洗浄液を導入し、第一の流路に洗浄液を流入させ、分離部を洗浄液で洗浄するステップと、第二の導入部に、第二の組成液の原液を導入するステップと、第一の導入部に、第一の組成液の原液を導入するステップと、グラディエント液採取部より、特定成分が濃度勾配を示す第一の組成液からなる脱離液を得るステップと、脱離液の導入部に脱離液を導入し、第二の流路および制御構造を介して脱離液を第一の流路に流入させ、特定物質を分離部から脱離させるステップと、を備える分離方法である。

[0036] 本発明による質量分析システムは、生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備える質量分析システムである。この分離手段は、上記のマイクロチップを含む。

[0037] 以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて説明する。尚、すべての図面において、同様な構成要素には同様の符号を付し、適宜説明を省略する。

[0038] 本明細書において、特に断りがない限り、導入される液体は水溶液に限定されず、有機溶媒や、有機溶媒と水溶液との混合溶液、あるいは微小な粒子が分散した液体なども含むものとする。

[0039] また、上述した制御構造またはグラディエント形成装置は、流路が基板に設けられた溝によって実現される構成とすることができる。基板表面に作り込まれた溝を流路とすることにより、上述した制御構造またはグラディエント形成装置は、以下の作用効果を奏する。

[0040] 第一に、流路のサイズ(幅、深さ)を所望の値に制御性良く作製することができる。このため、精度の高い液体の通過の制御または好適なグラディエントの形成が実現できる。

[0041] 第二に、流路間に設けられた隔壁の開口部の断面形状などを所望の形状に制御性良く加工することができる。たとえば、非常に微細な細孔を多数備える隔壁を形成することができる。また、逆洗浄のしやすい形状の開口部を備える隔壁とすることができる。

[0042] 第三に、製造安定性、量産性に優れる制御構造またはグラディエント形成装置とすることができる。上記構成は、基板としてガラスやシリコン等を用いる場合、ドライエッティングまたはウェットエッティングを利用して作製することができる。

[0043] また、熱可塑性樹脂により基板を構成する場合、射出成型により作製することができる。さらに熱硬化性樹脂により基板を構成する場合、所定の凹凸表面を有する金型を当接させた状態で加圧することによって形成することができる。

[0044] また、上述した制御構造を備える分離装置およびグラディエント形成装置は、同一の基板上に設けられた構成とすることができる。このような構成とすることにより、いつたんアフィニティーカラムなどで吸着などされた試料に対してグラディエント溶液による脱離などを行うことができ、複数のステップからなる処理を連続的に実行することができる。このため、従来複数の装置を要していた分離処理を一つの装置で実行することが可能となり、分離処理の効率を顕著に向上させることができる。

[0045] なお、以下の各実施形態では基板として石英基板を用いるが、他の基板材料として、プラスチック材料、シリコン等を用いてもよい。プラスチック材料として、例えばシリコン樹脂、PMMA(ポリメタクリル酸メチル)、PET(ポリエチレンテレフタレート)、PC(ポリカーボネート)等の熱可塑性樹脂や、エポキシ樹脂などの熱硬化性樹脂が挙げられる。このような材料は成形加工が容易であり、製造コストを抑えることができる。

[0046] また、以下の各実施形態では基板として石英基板を用いる場合は、マイクロチップの流路やリザーバ等の部分を形成する方法としては、フォトリソグラフィおよびエッチングを組み合わせた方法が挙げられるが、基板材料としてプラスチック材料を用いた場合は、射出成形、ホットエンボシング等の方法を採用することができる。

[0047] また、以下の実施形態では毛細管力により流路内を液体が進行する装置を例に挙げて説明するが、ポンプや電界、引力等の外力をを利用して液体を進行させる構成とすることもできる。

[0048] さらに、本明細書において、「選択的に吸着または結合する」とは、被検物質のみが検出物質と吸着または結合し、試料中に含まれる他の物質は吸着または結合しないことをいう。吸着または結合の様式に制限はなく、物理的な相互作用であっても、化学的な相互作用であってもよい。また、選択的な吸着または結合のことを、以下適宜

「特異的相互作用」と呼ぶ。

(実施形態1)

図1は、本実施形態の制御構造の構成を示す平面図である。

[0049] 本実施形態の制御構造は、第一の液体の通る第一の流路101と、第一の流路101に連通し、第一の液体を堰き止める堰き止め部104と、第二の液体を堰き止め部104に導く第二の流路102と、を備え、第一の流路101から第二の流路102への第一の液体の通過を制御する制御構造である。

[0050] ここで、第一の流路101と、第二の流路102とは、図1に示すように、堰き止め部104の近傍の領域で互いに並行する構成としている。すなわち、第一の流路101と、第二の流路102とは、各々の流路の側部で堰き止め部104と連通する構成である。

[0051] また、この第一の流路101は、図1(A)に示すように、外部雰囲気と連通する第一の開口部106aを備え、この第二の流路102は、外部雰囲気と連通する第二の開口部106bを備える。これらの開口部は、それぞれふたを備えてもよく、これらのふたは疎水性の材料から成っても良い。

[0052] 図1(A)は、第一の流路101と、第二の流路102とが、互いに略反対の方向から伸びてきて堰き止め部104の近傍で並行となる構成において、第一の流路101中を堰き止め部104に向かって第一の液体を導入した場合の模式図である。このとき、第一の液体の進行方向にある第二の流路102には、液体は導入されていない。

[0053] このような制御構造を設けることにより、第一の液体の流れを一方通行にすることができる。この一方通行の向きは、進行方向側の第二の流路102内に溶液が存在するかどうかできる。すなわち、空気穴を有する第一の開口部106aがあるので、毛細管効果で第一の液体は第一の流路101の先端まで進むが、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104の効果で第二の流路102に進入することなく停止してしまう。すなわち、図1(A)は、本実施形態の制御構造のいわゆる閉状態を示す。

[0054] ここで、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104は、構成上単位体積あたり表面積が第一の流路101よりも大きくなっている。この単位体積あたり表面積の差により堰き止め効果の実現には、単位体

積あたり表面積が大きい方が、濡れ性が向上することが利用されている。すなわち、「ぬれ技術ハンドブック(石井淑夫, 小石真純, 角田光雄編, 株式会社テクノシステムズ, 25頁～31頁, 2001年)」によれば、単位体積あたり表面積が大きい領域(「粗面領域」という)では、平坦な表面領域(「平滑領域」という)と比較して、親水性および疎水性の両方の度合いが拡大する。例えば、親水性の表面上で、このような単位体積あたり表面積に差を設けた場合、粗面領域では平滑領域よりも親水性が増し、水の接触角が小さくなる。また、疎水性の表面上については、この逆の傾向を示すことになる。その結果、水性液体が粗面領域から平滑領域へと進行する場合にあっては、粗面領域と平滑領域との境目では水性液体はむしろ粗面領域へと引き戻されて停止し、この部分が堰き止め部となる。液面自体は、平滑領域に面しているので、水性液体が堰き止め部の反対側に設けられた流路、例えばトリガーフローランプから平滑領域に水性液体が進行してくると、液面同士が融合し、液面が粗面領域と平滑領域との境目を越える。その結果、堰き止め効果が失われ、両流路は開通する。

[0055] また、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104は第一の液体に対する疎水性の表面を備えていてもよい。これは、親水性の表面と疎水性の表面との水の接触角の違いを利用していている。すなわち、親水性の表面からなる流路を進んできた第一の液体としての水性液体の液面は、疎水性の表面との境目に到達すると、前記の場合と同様に、接触角が小さい親水性の領域へと引き戻されて停止し、この部分が堰き止め部となる。堰き止め部において疎水性の領域が形成されていない部分では、液面が疎水性の領域よりも先にせり出した状態で停止しているので、堰き止め部の反対側に設けられた流路、例えばトリガーフローランプから疎水性の領域に水性溶液が進行してくると、液面同士が融合し、液面を疎水性の領域を越える。その結果、堰き止め効果が失われ、両流路は開通する。

[0056] 図1(B)では、あらかじめ進行方向である第二の流路102内に第二の液体が導入されている。このとき第一の流路101の左側から第一の液体を導入すると、毛細管効果で第一の流路101の先端まで進んだ第一の液体は、前述のように堰き止め部104の複数の連通流路からしみ出し、その反対側に存在する第二の流体と融合して第二の流路102へと進入する。なお、第一の液体に加わる通過圧力などの駆動力は、第二

の液体に加わる駆動力よりも大きいものとする。この駆動力差は、第一の流路側の液溜めの水位を第二の流路の水位、あるいは第二の流路側の液溜めの水位よりも高くなるように液体を導入することで実現できる。すなわち、図1(B)は、本実施形態の制御構造のいわゆる開状態を示す。このような構成を備えることにより、ポンプや電界等の外力印加手段を有さなくても、毛細管効果による力により流路内を第一の液体および第二の液体が進行していく。

- [0057] この一方通行効果を利用することで、第一の液体の逆流を抑制し、混合が不要な溶液同士の混合を抑制することができる。そのため、後述するように、この制御構造104を用いることで、アフィニティーカラムの洗浄などの際に洗浄液が逆流しないようにすることができる。
- [0058] ここで、本実施形態の制御構造104においては、第一の流路101および第二の流路102を流路溝として形成したマイクロチップとすることもできる。例えば、本実施形態の制御構造104は、石英基板表面に溝部からなる流路および適当な構成を備える堰き止め部104を形成することにより作製することができる。なお、一般に石英基板の表面は親水性であるので、この溝部内壁は親水性表面となっている。
- [0059] このような構成を備えることにより、本実施形態の制御構造104をオンチップで他の装置などと一緒に作り込むことができる。そのため、本実施形態の制御構造およびそれを用いる装置を小型化することができる。また、半導体装置の技術分野などで利用されている微細加工技術を応用することにより、微細な構造からなる制御構造を精度よく作製することができる。
- [0060] このとき、この第二の流路102は、毛細管効果による力などの第二の液体に加わる駆動力により、第二の液体を堰き止め部104に導入する構成を備えることができる。このような構成とすることにより、第二の流路102内に第二の液体が存在する場合には、駆動力により第二の液体が堰き止め部104に導入されて第一の液体と互いに接觸して、液体は制御構造を通過するようになる。
- [0061] ここで、駆動力とは、第一の液体または第二の液体を、堰き止め部104を通過して反対側の流路内に進入させる方向にかかる力を意味する。例えば、毛細管効果による力が挙げられるが、これに限定されず、流路の後部の液体槽に溜まる液体からの

圧力や、流路が傾いていることにより加わる重力による圧力や、機械的あるいは電気的装置により流路内の液体に加わる圧力などであってもよい。

[0062] このとき、第一の液体と第二の液体とは、同じ液体であってもよく、液面どうしが融合する性質のものであれば異なる液体であってもよい。たとえば、互いに水溶液であってもよく、互いに有機溶媒であってもよく、一方は水溶液で他方は有機溶媒であってもよい。

[0063] また、第一の液体と第二の液体とが互いに接触する場合、第一の液体に加わる駆動力の方が大きければ、第一の液体が堰き止め部104を通過して第二の流路102内に進入する。反対に、第二の液体に加わる駆動力の方が大きければ、第二の液体が堰き止め部104を通過して第一の流路101内に進入する。それぞれの液体の駆動力の大小を調節することで、前述のような液体流れの方向性を制御することができる。

[0064] さらに、上記の第一の流路101または第二の流路102は、流路内の親水性の程度や流路径等を適宜に調整することによって、制御構造104への進行方向の駆動力を調整することができるため、流路内の液体の進行速度を調整することができる。これにより、制御構造104の開閉速度を調整することができる。

[0065] なお、これらの流路の上面を被覆部材により被覆してもよい。流路の上面に被覆部材を設けることにより、試料液体の乾燥が抑制される。また、試料中の成分がタンパク質等高次構造を有する物質である場合、表面が親水性の被覆部材を用いて流路内を密閉することにより、気液界面においてこの成分が不可逆的に変性することが抑制される。

[0066] ここで、この堰き止め部104は、第一の液体を堰き止めることのできる構成であれば、特に限定されず、任意の構成をとることができるが、例えば、この堰き止め部104は、第一の液体に対する疎液性が第一の流路101よりも高い領域を備える構成とすることができる。

[0067] このような構成により、堰き止め部104において第一の液体を第二の流路102内に進入を抑制する方向の毛細管力を、第一の液体を堰き止め部104を超えて第二の流路102内に進入させようとする駆動力より大きくすることができ、堰き止め部104に

より第一の液体を堰き止めることができる。

[0068] 一方、第二の流路102内に液体が存在する場合には、第二の液体と第一の液体とが互いに接触することにより、堰き止め部104における第一の液体を第二の流路102内に進入を抑制する方向の駆動力がいずれも消失または著しく減殺することとなるか、あるいは第二の液体に加わる駆動力により相殺されるので、第一の液体は第一の液体に加わる駆動力により第二の流路102内に進入する。

[0069] よって、このような構成により、この第二の流路102内に第二の液体を導入するか否かにより制御構造の開閉を制御することができ、微細なスケールで液体の通過を制御する制御構造を実現することができる。

[0070] この堰き止め部104は、具体的には、図1(C)に示すように、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁1104に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104とすることができる。なお、図1(C)は、図1(B)における堰き止め部104周辺の領域100の拡大図である。

[0071] ここで、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁1104に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104は、構成上単位体積あたり表面積が第一の流路101よりも大きくなっている。また、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁1104に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104は第一の液体に対する疎液性の表面を備えていてもよい。いずれの場合も、第一の液体を第一の流路101方向に押し戻す方向に働く毛細管効果による力が大きくなる。なお、このような第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁1104に設けられた複数の連通流路からなる堰き止め部104は、いわゆる濾過フィルタとしても機能し得る構成である。

[0072] このような構成とすることにより、第二の流路102内に第二の液体が存在しない場合には、堰き止め部104で第一の液体を堰き止めやすくなる。また、第二の流路102内に第二の液体が存在する場合には、堰き止め部104の断面積を比較的大きくすることができる。その結果、第一の液体が比較的スムーズに堰き止め部104を通過して第二の流路102内に進入しやすく、制御構造を通過する第一の液体の流量を比較的大きくできる。

[0073] また、第一の流路101と、第二の流路102とは、図1(A), (B)に示すように、互い

に略反対の方向から伸びてきて堰き止め部104の近傍で並行となるようとする。この場合、第二の流路102内に第二の液体が存在する場合には、第一の液体の進行方向が、第一の流路101内と第二の流路102内とで略同一方向となる。その結果、第一の液体が比較的スムーズに堰き止め部104を通過して第二の流路102内に進入しやすく、制御構造を通過する第一の液体の流量を比較的大きくできる。

[0074] もっとも、第一の流路101と、第二の流路102とは、互いに略同一の方向から伸びてきて堰き止め部104の近傍で並行となってもよい。あるいは、互いに略直交する方向から伸びてきて堰き止め部104を介して交差してもよい。交差の形は、図1(D)に示すように、三方交差であってもよいし、あるいは四方交差であってもよい。また、互いに略反対の方向から伸びてきて堰き止め部104を介して突き合うこととなってもよい。

[0075] すなわち、第一の流路101と、第二の流路102とは、堰き止め部104を介して連通すればよく、その伸張方向は特に限定されるものではない。どのような伸張方向または接触形状の組合せであっても、本実施形態の構成の制御構造を採用すれば、堰き止め部104で第一の液体の通過を制御することができる。

#### (実施形態2)

図7は、本実施形態の制御構造の構成を示す部分断面図である。

[0076] 本実施形態は、図1に示す構成からなる制御構造と基本的には同じ構成であるが、堰き止め部104において、第一の液体に対する疎液性が第一の流路よりも高い疎液性ふたを備える点で構成が異なる。なお、堰き止め部104以外の、第一の流路101および第二の流路102は、ともに親液性ふたを備えている。

[0077] このような構成により、第一の液体を堰き止め部104から押し戻す方向に働く毛細管効果による力が大きくなる。すなわち、第一の液体の堰き止め部104の通過に要する圧力が大きくなる。そのため、第二の流路102に液体が存在しない場合には、第一の液体は前述した堰き止め部104内部の液面の表面張力により押し戻され、堰き止め部104の途中で停止する。その結果、堰き止め部104にて第一の液体を堰き止めることができる。

[0078] なお、この場合、第一の液体が水溶液である場合には、上記の疎液性ふたは、そ

の水溶液に対する疎水性が第一の流路よりも高い疎水性ふたとすることができます。

[0079] このような構成を作製するには、まず、石英基板表面の第一の流路101、第二の流路102、および堰き止め部104に相当する箇所に溝部を形成することにより作製することができる。石英基板を用いるため溝部内部は親水性表面となっている。疎水領域を含む堰き止め部104は、石英ガラス表面を有する蓋部を疎水処理することなどにより得られる。

[0080] この場合の疎水処理は、分子中に、基板材料と吸着ないし化学結合するユニットと、疎水性修飾基を有するユニットとを併せ持つ構造の化合物を、基板表面に付着ないし結合させること等により実現される。こうした化合物として、例えばシランカップリング剤等を用いることができる。疎水基を有するシランカップリング剤として好ましいものは、ヘキサメチルジシラザン等のシラザン結合基を有するものや、3-チオールプロピルトリエトキシシラン等のチオール基を有するものが挙げられる。

[0081] 堰き止め部の疎水性を適度に制御するためには、疎水処理をする材料の選択、量の適正化などがあるが、この他、流路の構造を好適に設計することによっても可能である。あるいは複数の疎水領域を略等間隔で規則的に配置することにより、疎水／親水パターンを形成することによって疎水性を制御することもできる。

[0082] カップリング剤液等の塗布方法としては、スピンドル法、スプレー法、ディップ法、気相法等が用いられる。スピンドル法とは、カップリング剤等、結合層の構成材料を溶解または分散させた液をスピンドルにより塗布する方法である。この方法によれば膜厚制御性が良好となる。また、スプレー法とはカップリング剤液等を基板に向けてスプレー噴霧する方法であり、ディップ法とは基板をカップリング剤液等に浸漬する方法である。これらの方法によれば、特殊な装置を必要とせず、簡便な工程で膜を形成することができる。また気相法とは、基板を必要に応じて加熱し、ここにカップリング剤液等の蒸気を流動させる方法である。この方法によっても膜厚の薄い膜を膜厚制御性良く形成することができる。このうち、シランカップリング剤溶液をスピンドルする方法が好ましく用いられる。優れた密着性が安定的に得られる。

[0083] この際、溶液中のシランカップリング剤濃度は、好ましくは0.01～5v/v%、より好ましくは0.05～1v/v%とする。シランカップリング剤溶液の溶媒としては、純水；メ

タノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール；酢酸エチル等のエステル類等を単独または2種以上を混合して使用できる。このうち、純水で希釈したエタノール、メタノール、および酢酸エチルが好ましい。密着性の向上効果が特に顕著となる。

[0084] カップリング剤液等を塗布した後は、乾燥を行う。乾燥温度は特に制限はないが、通常、室温(25°C)～170°Cの範囲で行う。乾燥時間は、温度にもよるが、通常は0.5～24時間とする。乾燥は空气中で行つてもよいが、窒素等の不活性ガス中で乾燥させてもよい。例えば、窒素を基板に吹き付けながら乾燥させる窒素プロー法を用いることもできる。

[0085] また、カップリング剤膜の作製方法として、“Nature, vol. 403, 13, January(2000年)”に記載されているように、LB膜引上げ法により基板全面にシランカップリング剤からなる膜を形成し、親水性／疎水性のマイクロパターンを形成することができる。さらに、この疎水性処理はスタンプやインクジェットなどの印刷技術を用いて行うこともできる。

[0086] スタンプによる方法では、PDMS(ポリジメチルシロキサン)樹脂を用いる。PDMS樹脂はシリコーンオイルを重合して樹脂化するが、樹脂化した後も分子間隙にシリコーンオイルが充填された状態となっている。そのため、PDMS樹脂を親水性の表面、例えば、ガラス表面に接触させると、接触した部分が強い疎水性となり水をはじく。これをを利用して、流路部分に対応する位置に凹部を形成したPDMSブロックをスタンプとして、親水性の基板に接触させることにより、上記の疎水性処理による流路に設けられた堰き止め部が簡単に製造できる。

[0087] インクジェットプリントによる方法では、粘調性が低いタイプのシリコーンオイルをインクジェットプリントのインクとして用い、流路の堰き止め部に相当する壁部分にシリコーンオイルが付着するようなパターンに印刷することによっても同じ効果が得られる。

(実施形態3)

図16(a), (b)は、本実施形態の制御構造の構成を示す部分断面図である。

[0088] 本実施形態は、図1に示す構成からなる制御構造と基本的には同じ構成であるが、堰き止め部104が、第一の流路と第二の流路とを隔てる隔壁1104に設けられた複

数の連通流路を備え、さらに第一の液体に対する疎液性が第一の流路よりも高い疎液性ふた180を備える点で構成が異なる。

[0089] なお、図16には示さないが、堰き止め部104以外の、第一の流路101および第二の流路102は、ともに親液性ふたを備えている。また、第一の流路101および第二の流路102が形成されている基板166の表面も親液性である。

[0090] このような構成により、前述と同様に、第一の液体は、第二の流路102に液体が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。

[0091] なお、この場合、第一の液体が水溶液である場合には、上記の疎液性ふたは、その水溶液に対する疎水性が第一の流路よりも高い疎水性ふたとすることができる。また、第一の流路101および第二の流路102が形成されている基板166の表面も親水性とすることができます。

図17は、本実施形態の制御構造の要部の一例を示す部分平面図である。

[0092] 親水性の材料からなる被覆(ふた)を使用する場合、図16(a)のように、第一の流路101に水溶液を導入すると、隔壁1104に設けられた開口部が広すぎる場合などには、隔壁1104に設けられた多数の開口部を介して第二の流路102にもその水溶液が速やかに浸入してしまう場合がある。隔壁1104の部分でこの水溶液を堰き止めるには、この開口部を狭くすることが有効である。しかし、開口部を狭くしすぎると、制御構造が開状態となった場合に、制御構造の液体流量が少なくなってしまう場合がある。

[0093] 一方、疎水性材料からなる被覆(ふた)180を用いる制御構造においては、以下のような現象が生じることを本発明者らは見出した。すなわち、図17(b)において、第一の流路101に水溶液を導入すると、隔壁1104に設けられた開口部が図17(a)と同程度に広い場合などにも、水溶液は第二の流路102に浸入することなく、第一の流路101に留まる。さらに、この状態で第二の流路102から別の水溶液などを流すと、隔壁1104に設けられた開口部を介して、第一の流路101および第二の流路102内の液体が接触する。その結果、制御構造が開状態となり、第一の流路101内の水溶液が第二の流路102内に浸入できるようになる。

[0094] 上記のような構成を備える制御構造によれば、制御構造の上部に疎水性の被覆18

Oを備えるため(図16(a))、ある程度広い開口部を多数備える隔壁1104によっても、第一の流路101内の水溶液を堰き止めることができる。その結果、開通状態になつた場合には制御構造内を通過する水溶液の流量を大きくすることができる。

[0095] この場合の疎水性の被覆180の材料としては、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリカーボネート、ポリスチレンなどの疎水性樹脂が例示される。また、疎水性の材料を用いた被覆180の他、例えば図16(b)のように、被覆180の表面にキシレンシラザンなどの疎水性コーティング剤により疎水性のコート層180aを設けたものを被覆とすることもできる。

[0096] ここで、上述の開口部による液体の堰き止め、あるいは通過を可能とする液体の制御を実現するためには、被覆180の疎水性の度合いについて、開口部の径に応じた選択をすることが有効である。

[0097] 例えば、開口部の径が $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上と比較的大きい場合であっても、極めて疎水性の度合いが高い材料であるPDMSからなる被覆180を用いることで、第二の流路102内に水溶液がなければ、第一の流路101内の水溶液は堰き止められ、第二の流路102内に水溶液があれば、第一の流路101内の水溶液は第二の流路102内に浸入するよう水溶液の通過を制御することができる。

[0098] しかし、開口部の径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下と小さい場合であっても、PDMSからなる被覆180を使用することで、第二の流路102内に水溶液があっても、第一の流路101内の水溶液は第二の流路102内に浸入しないようにすることができる。

[0099] 一方で、この場合、被覆180の材料として、疎水性の度合いがPDMSよりも低いポリカーボネートを選択することで、第二の流路102内に水溶液があれば、第一の流路101内の水溶液は第二の流路102内に浸入することができる。

#### (実施形態4)

図2は、本実施形態の制御構造の構成を示す平面図である。

[0100] 本実施形態において、堰き止め部104は、第一の流路101の単位体積あたり表面積よりも大きい単位体積あたり表面積を有する構成としている。この単位体積あたり表面積の調節として、堰き止め部104に多孔質体やビーズを充填した例を示す。なお、このような堰き止め部104は、多孔質体やビーズを流路の所定適所に直接充填、接

着することにより、構成することができる。

- [0101] このような構成によても、前述と同様に、第一の液体は、第二の流路102に液体が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。
- [0102] 図2(a)は、本実施形態において、第一の流路101と、第二の流路102とが、互いに略反対の方向から伸びてきて堰き止め部104の近傍で並行となる構成において、第一の流路101中を堰き止め部104に向かって第一の液体を導入した場合の模式図である。このとき、第一の液体の進行方向にある第二の流路102には、液体は導入されていない。
- [0103] 前述したように、このような制御構造を設けることにより、第一の液体の流れを堰き止め部104にて止めることができる。第一の液体が第二の流路102へ流れるかどうかは、進行方向側の第二の流路102内に溶液が存在するかどうかができる。すなわち、図2(a)は、本実施形態の制御構造のいわゆる閉状態を示し、図2(B)は、本実施形態の制御構造のいわゆる開状態を示す。
- [0104] このような構成においても、前述と同様に、第一の液体の逆流を抑制し、混合が不要な溶液同士の混合を抑制することができる。そのため、後述するように、この制御構造104を用いることで、アフィニティーカラムの洗浄などの際に洗浄液の逆流を抑制することができる。

#### (実施形態5)

図3は、本実施形態の制御構造の要部を示す平面図である。

- [0105] 本実施形態において、堰き止め部104は、単数または複数の突起部を備える構成とする。この堰き止め部104は、具体的には、複数の柱状体が設けられた構成、互いに離間して配置された複数の突起部を備える構成などからなる堰き止め部104に備わる構成とする。なお、図3では、多数の柱状体が設けられた構成の例示として、流路を構成する外壁4101と、柱状体4105と、が図示されている。

図4(a), (b)は、それぞれ本実施形態の制御構造の構成を別の角度から示す図である。

- [0106] 図4(a)には、流路を構成する外壁4101と、柱状体4105と、第一の流路101と、第二の流路102と、堰き止め部104内に設けられた柱状体4105の集合部位4107と、

が平面図として図示されている。

[0107] 図4(b)は、図4(a)に示す制御構造のA—A'線における断面図である。流路を構成する外壁4101と、柱状体4105と、堰き止め部104内に設けられた柱状体4105の集合部位4107と、が図示されている。堰き止め部104においては、流路中に柱状体4105が等間隔で規則正しく配設されており、柱状体4105の間を液体が流れる構成となっている。あるいは、この柱状体4105は、ランダムな間隔により配設されてもよく、パッチ状の集合領域を形成するように配設されてもよい。

[0108] このような構成によっても、堰き止め部104において、流路の他の部分よりも固液界面が大きくなる。そのため、前述したように、第一の液体を堰き止め部104から押し戻す方向に働く毛細管効果による力が大きくなる。その結果、第一の液体は、第二の流路102に液体が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。

[0109] 図5は、本実施形態の制御構造の構成の斜視図である。図5において、Wは流路の幅、Dは流路の深さを示し、 $\phi$  (ファイ)は柱状体4105の直径、dは柱状体4105の高さ、pは隣接する柱状体4105間の平均間隔を示す。流路を構成する外壁4101も図示されている。これらの要素を当業者が適宜調整して設計することにより、堰き止め部104において、流路の他の部分よりも固液界面を大きくすることができる。そのため、前述したように、第一の液体は、第二の流路102に液体が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。

[0110] あるいは、これらの単数または複数の突起部の表面を疎液処理して、第一の液体に対する疎液性が第一の流路よりも高い疎液性を備える構成とすることもできる。

[0111] 図6は、本実施形態の制御構造に備わる柱状体の表面の構成を示す図である。堰き止め部104の流路を構成する外壁4101および柱状体4105の表面には、疎液層4109が形成されている。

[0112] このような構成によっても、第一の液体を堰き止め部104から押し戻す方向に働く毛細管効果による力が大きくなる。そのため、前述したように、第一の液体は、第二の流路102に液体が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。

[0113] このような構成をマイクロチップで実現する場合、複数の柱状体が設けられた構成、離間して配置された複数の突起部を備える構成などからなる堰き止め部104は、マイ

クロチップ基板の種類に応じて適宜な方法で形成することができる。

[0114] 具体的には、石英基板やシリコン基板を用いる場合、フォトリソグラフィー技術およびドライエッチング技術を利用して形成することができる。プラスチック基板を用いる場合、形成しようとする柱状体などのパターンの反転パターンを有する金型を作製し、この金型を用いて成形を行い所望の形状からなる堰き止め部104を得ることができる。なお、このような金型は、フォトリソグラフィー技術およびドライエッチング技術を利

用することにより形成することができる。

図8は、本実施形態の制御構造の製造途中の断面図である。

[0115] 本実施形態に係る単数または複数の突起部を備える構成からなる堰き止め部の製造方法について説明する。

[0116] まず、図8(a)に示すように、例えば、支持体8201上に堰き止め部の底面材料8202、堰き止め部の柱状体材料8203をCVD法などによりこの順で形成する。底面材料8202、柱状体材料8203の膜厚は当業者により適宜設計される。次に、図8(b)に示すように、柱状体材料8203をフォトリソグラフィ技術およびドライエッチング技術などによりパターニングする。続いて、図8(c)に示すように、同様に側面材料8205を形成し、図8(d)に示すように、同様にパターニングする。以上のプロセスにより、図4(a)に示す制御構造が作製される。なお、上記のプロセスの後、適宜、疎液性を付与するための表面処理等を行ってもよい。

[0117] このようなプロセスにより、本実施形態の制御構造を、半導体技術分野の一般的な微細加工技術を用いて、精度よく形成することができる。

(実施形態6)

図18は、本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す部分概略図である。

[0118] 上記実施形態では、複数の連通流路が形成された隔壁を有する構成や、単数または複数の突起部を備える構成からなる制御構造を示した。本実施形態では、これらとは異なる土手型の構成からなる制御構造を示す。

[0119] 図18(a)、(b)は、それぞれ断面図、斜視図である。図18(a)に示されるように、基板1166には第一の流路101、第二の流路102が設けられ、それらを分けるようにして土手部(隔壁)1165が設けられており、この土手部1165の高さが第一の流路101

と第二の流路102との深さよりも低い構成となっている。また、基板1166の上には被覆1180が配設される。便宜上、被覆1180は図18(b)には示していない。

[0120] 図18(a)から分かるように、隔壁1165と被覆1180との間には空間が確保されているため、この空間を介して第一の流路101および第二の流路102は互いに連通している。この空間は、上記実施形態の制御構造における隔壁に設けられた連通流路に相当する。この場合、被覆1180には、ポリジメチルシロキサンやポリカーボネートなどの疎水性材料からなるものを選択することが有効である。

[0121] このようにすることにより、例えば第一の流路101に水溶液を流し、第二の流路102には別の水溶液が存在しない場合には、第一の流路101内の水溶液はこの土手部1165において堰き止められる。また、第二の流路102内に別の水溶液が存在する場合には、第一の流路101内の水溶液はこの土手部1165を超えて、第二の流路102に浸入する。

[0122] 本実施形態の制御構造は、第一の流路101および第二の流路102を、上記実施形態の制御構造に比較して広い面積で接続する。そのため、開通状態における流量を大きくすることができるという利点を有している。また、細長い物質であっても詰まりにくく、流路間を容易に移動できる。そのため、こうした細長い物質を含む液体の通過の制御に好適に用いることができる。

[0123] このような第一の流路101、第二の流路102および隔壁1165は、例えば(100)Si基板をウェットエッチング処理することにより得られる。(100)Si基板を用いた場合、(001)方向に直交あるいは平行な方向では、図示されるように台形型にエッチングが進行する。そのため、エッチング時間を調節することにより隔壁1165の高さを調節することが可能である。

[0124] また、図19に示されるように、隔壁1165dを被覆1180上に設けることもできる。このような隔壁1165dを備えた被覆1180は、ポリスチレンなど樹脂を射出成形することにより容易に得ることが可能である。また、基板1166には、1本の流路をエッチング等により設けるだけでよい。したがって、この分離装置は上記のような簡便なプロセスにより得られるため、大量生産に適している。

(実施形態7)

図26は、本発明の一実施形態の制御構造の構成を示す概略図である。

[0125] 本実施形態の制御弁は、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することもできる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図26(a)、図26(b)、図26(c)に示すようなパターンを形成することにより、本実施形態の制御弁を形成することができる。

[0126] このようなフォトレジストとしては、例えばMicroposit(R) S1805フォトレジスト(Shiley Company, Inc. 製)を用いることができる。

[0127] このS1805の表面に対する水滴の接触角は約80度であり、S1805を塗布しないガラス基板表面(またはS1805を除去したガラス基板表面)に対する水滴の接触角は約40度である。そのため、本実施形態の制御弁の機能を達成するのに充分な親水性・疎水性の差を得ることができる。

[0128] 図26(a)、図26(b)、図26(c)は、本実施形態の制御構造の平面構造図である。これらの図においては、斜線を施した領域が親水性の領域(S1805を塗布しないガラス基板表面またはS1805を除去したガラス基板表面)であり、水溶液の流路を形成する。また、空白の領域は疎水性の領域(S1805を塗布した表面)であり、水溶液の流路の外枠や堰き止め部などを形成することとなる。

[0129] すなわち、これらの制御構造は、水溶液の通る第一の流路101と、この第一の流路101に連通し、この水溶液を堰き止める堰き止め部104と、別の水溶液をこの堰き止め部104に導く第二の流路102と、を備え、この第一の流路101からこの第二の流路102へのこの水溶液の通過を制御する制御構造である。そして、この堰き止め部104は、この水溶液に対する疎水性がこの第一の流路101よりも高い領域を備える。

[0130] このような構成により、前述と同様に、第一の液体としての水溶液は、第二の流路102に別の水溶液が存在しない場合に、堰き止め部104にて堰き止められる。

[0131] 具体的には、本実施形態の制御構造は、図26(a)、図26(b)、図26(c)に示すように、2つの流路が狭い疎水性領域で隔てられている。この疎水性領域の幅は、両側の流路から張り出せる水溶液のメニスカスが融合できる程度に狭くする。

[0132] ここで、2つの流路の一方だけに水溶液を導入すると、疎水性部分で水溶液は停

止する。一方、反対側の流路に、既に水溶液が導入されている場合には、水溶液のメニスカス同士が融合して2つの流路が開通する。

- [0133] また、後述する本実施形態のグラディエント形成装置に用いる液体スイッチなども、本実施形態の制御弁と同様に、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。
- [0134] 具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図26(d)、図26(e)に示すようなパターンを形成することにより、液体スイッチを形成することができる。
- [0135] この液体スイッチは、図26(d)に示すように、横に伸びる主流路(第一の流路801および第二の流路802からなる)が、縦に伸びるトリガーフローライン803と交叉しており、トリガーフローライン803の片側に疎水性領域からなる堰き止め部804が設けられ、主流路を仕切っている。
- [0136] このような構成により、第一の流路101に水溶液を導入した場合、トリガーフローライン803に水溶液があると、水溶液のメニスカス同士の融合で主流路が開通することになる。
- [0137] あるいは、この液体スイッチは、図26(e)に示すように、トリガーフローライン803の両側に疎水性領域からなる第一の堰き止め部805および第二の堰き止め部806が設けられてもよい。
- [0138] このような構成によれば、図26(d), (e)の液体スイッチは、本実施形態の制御構造の機能を併せ持つことになる。すなわち、第一の流路801に水溶液を導入した場合、トリガーフローライン803と、さらに反対側の第二の流路802にも水溶液があるときだけ、主流路が開通することになる。
- [0139] これらの平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態の制御構造は特に水溶液の制御に限られるものではない。すなわち、第一の液体が油性溶媒などからなる場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油性領域に置き換え、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

(実施形態8)

図9(A), (B)は、本実施形態の制御構造を備える装置を示す図である。

本実施形態の装置は、複数の流路と、上記の制御構造と、を備える装置である。

[0140] ここで、この装置は、この装置中の流路を流れる試料液中の特定物質を分離する分離部をさらに備えている。この分離部としては、特定物質と選択的に吸着または結合する被吸着物質の層を備えることにより試料液中の特定物質を分離することができれば何でもよく、例えばアフィニティーカラム、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーなどに用いられるカラムなども用いることができる。

[0141] 分離部の構成は特に限定されないが、例えば、流路中に柱状体が略等間隔で規則正しく形成されており、柱状体の間隙を液体が流れる構成であって、かかる柱状体の表面に特定物質に対する被吸着物質層が形成されてなる構成などを用いることができる。かかる構成によれば、試料液体中の特定成分が柱状体の表面において被吸着物質と選択的に吸着または結合することをマイクロチップ上で実現することが可能である。

[0142] かかる柱状体は、例えば、基板を所定のパターンの形状にエッチングすることにより形成することができるが、その作製方法には特に制限はない。また、柱状体の形状は円柱、擬円柱等に限らず、円錐、橢円錐等の錐体、三角柱、四角柱等の多角柱、その他の断面形状を有する柱状体としてもよい。

[0143] ここで、被吸着物質層に備える被吸着物質Aと特定物質A'とは、選択的に吸着または結合する組合せから選択される。このような組合せとしては、例えば、

- (a)リガンドとレセプター
- (b)抗原と抗体
- (c)酵素と基質、酵素と基質誘導体、または酵素と阻害剤
- (d)糖とレクチン
- (e)DNA(デオキシリボ核酸)とRNA(リボ核酸)、またはDNAとDNA
- (f)タンパク質と核酸
- (g)金属とタンパク質

[0144] の組合せを用いることができる。それぞれの組合せにおいて、任意の一方が特定物質となり、他方が吸着物質となる。

[0145] 本実施形態の装置を、特定物質の分離装置として用いる場合には、具体的には、試料液中の特定物質を分離する分離部206と、上記の制御構造204と、試料液201を導入するための導入部203と、洗浄液202を導入するための導入部203と、特定物質の脱離液を導入するための導入部(不図示)と、を備え、制御構造204は、分離部206と上記の第一の流路101を介して連通し、試料液201の導入部203および洗浄液202の導入部203は、上記の第一の流路101に、制御構造204と分離部206との間で連通し、脱離液210(図9(B))の導入部は、制御構造204に上記の第二の流路102を介して連通する分離装置とする。

[0146] このような構成により、第一の流路101または第二の流路102に溶液が存在しない場合には、一方の流路内の液体は制御構造204を超えることは無いため、例えば第一の液体としての試料液および洗浄液が制御構造204を超えて逆流する事がない。また、分離部206に試料液201中の特定物質を取り込ませて、分離部206を洗浄液により洗浄した後、脱離液210により分離部206から特定物質を脱離させることにより、特定物質を精度よく分離することができる。

[0147] なお、この装置において、分離部としてリセプターランパク質をカップリング剤を利用して結合させたアフィニティーカラムを用いることができる。なお、検出部、採取部は特に示していないが、分離部206と廃液溜208の間に設けることができる。

[0148] このような構成とすることにより、アフィニティーカラムである分離部206に上記のリセプターランパク質と結合または吸着する基質が存在すれば、試料液中のその基質をリセプターランパク質に結合または吸着させて、アフィニティーカラム206を適当な洗浄液により洗浄した後、上記のリセプターランパク質と基質とを脱離させる脱離液210によりアフィニティーカラム206から基質を脱離させることにより、上記の基質を精度よく分離して、検出、採取することができる。

[0149] 本実施形態の装置は、後述するように、マイクロチップ上でアフィニティークロマトグラフィーをはじめとする各種クロマトグラフィーを行うことができるよう構成してもよい。そのため、前記の分離部および分離された試料を乾燥する試料乾燥部を連通させて備えた $\mu$ TAS(Micrototal Analytical System:マイクロトータル・アナリティカル・システム)に組み込むことも可能になり、分離した試料を乾燥させて回収し、また

質量分析等に供することが可能となる。

(実施形態9)

- [0150] 次に、この制御構造を備える装置を利用した上記のアフィニティーカラムの洗浄方法について図9を参照しながら説明する。
- [0151] 本実施形態の洗浄方法は、上記の分離装置の洗浄方法であって、上記の洗浄液の導入部203に洗浄液201を導入し、上記の第一の流路101にこの洗浄液を流入させ、上記の分離部206をこの洗浄液で洗浄するステップを備える洗浄方法である。
- [0152] このようなフローによれば、上記の制御構造が第一の液体を堰き止める堰き止め部104を備えるため、前述と同様に、第一の液体は、第二の流路102内に液体が存在しない場合に、第一の流路101から第二の流路102への第一の液体の通過が堰き止め部104にて堰き止められる。そのため、この洗浄液は、制御構造204を超えて逆流することがない。
- [0153] 例えば、分離部206としての前述のアフィニティーカラムを用いた場合、試料液としてのサンプル中のリガンドをアフィニティーカラムに結合させるために第三の流路としての導入部203からサンプルを導入し、リガンドが分離部206に結合した後、導入部203より洗浄液202を導入する。洗浄液は、制御構造204を超えて逆流することなく、アフィニティーカラム206を洗浄できる。このとき、この制御構造204はいわゆる逆止弁として機能している。

(実施形態10)

次に、この制御構造を備える装置を利用した特定物質の分離方法について図9を参照しながら説明する。

- [0154] 本実施形態の特定物質の分離方法は、上記の分離装置による特定物質の分離方法であって、上記の試料液の導入部203に試料液201を導入し、上記の第一の流路101に試料液を流入させ、上記の分離部206にこの特定物質を取り込ませるステップと、この洗浄液の導入部203に洗浄液202を導入し、この第一の流路101にこの洗浄液を流入させ、この分離部206をこの洗浄液で洗浄するステップと、上記の脱離液の導入部(不図示)に脱離液210を導入し、上記の第二の流路102および上記の制御構造204を介してこの脱離液210をこの第一の流路101に流入させ、この特定

物質をこの分離部206から脱離させるステップと、を備える分離方法とすることができる。

[0155] このようなフローによれば、前述したように、洗浄液202は、制御構造204の反対側の第二の流路102に液体が存在しない場合には、制御構造204を超えて逆流することがない。また、分離部206に試料液中の特定物質を取り込ませて、分離部206を洗浄液202により洗浄した後、この特定物質を脱離液210により分離部206から脱離させることにより、特定物質を精度よく分離することができる。

[0156] 前述のように、アフィニティーカラムとしての分離部206を洗浄した後、第二の流路102に、例えればリガンドの抽出用の塩溶液などの脱離液210を導入すると、脱離液210の進行方向にある第一の流路101には既に洗浄液202が既に存在しているため、この脱離液210は制御構造204を超えて分離部206へと至る。これにより、分離部206から特定物質が脱離され、所望の分離・抽出結果が得られる。

[0157] このような構成により、制御構造204を一種の逆止弁として機能させることができ、不要な液体同士の混合が起こらず、特定物質を分離部において精度良く分離することができる。

(実施形態11)

図11は、本実施形態のグラディエント形成装置を示す概略図である。

[0158] 本明細書において、グラディエント形成装置とは、2種類以上の組成の液体を混合することにより、濃度勾配(グラディエント)を有する液体を形成する装置を意味する。2種類以上の液体としては、特に限定する趣旨ではないが、塩溶液とバッファー溶液との組合せなどがあり得る。

[0159] 本実施形態のグラディエント形成装置は、図11に示すように、第一の組成液が流れる順流路405と、順流路405と並行し、第二の組成液が流れる逆流路404と、この順流路405に連通するように設けられ、この第一の組成液の原液をこの順流路405に導入する第一の導入部401と、この順流路405の下流側でこの逆流路404に連通し、この第二の組成液の原液をこの逆流路404に導入する第二の導入部402と、この順流路405とこの逆流路404とを隔て、この第一の組成液またはこの第二の組成液の少なくともこの特定成分が通過可能な隔壁406と、を備えるグラディエント形成

装置とすることができます。なお、図示しないが、順流路405の下流側でこの順流路405に連通し、この特定成分が濃度勾配を示すこの第一の組成液を採取するグラディエント液採取部を設けてもよい。

- [0160] このような構成により、第一の組成液と第二の組成液が対向流を形成しながら成分の交換を行うことができる。そのため、特別な外部制御手段なしに経時的な濃度勾配を有するグラディエント液を得ることができる。
- [0161] ここで、このグラディエント形成装置は、この順流路405およびこの逆流路404が基板上に流路溝として形成されたマイクロチップ上にて実現されてもよい。例えば、本実施形態のグラディエント形成装置は、石英基板表面に溝部からなる流路などを形成することにより作製することができる。なお、一般に石英基板の表面は親水性であるので、この溝部内壁は親水性表面となっている。
- [0162] このような構成を備えることにより、本実施形態のグラディエント形成装置をさらに他の装置などと一緒にマイクロチップ上で作り込むことができる。また、半導体装置の技術分野などで利用されている微細加工技術を応用することにより、微細な構造からなるグラディエント形成装置を精度よく作製することができ、装置の小型化を図ることができる。
- [0163] 図12は、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す拡大平面図である。このように、隔壁165は、順流路161bと逆流路161aとの間に両者を連通させる複数の流路を備える構成としてもよい。
- [0164] 図13は、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す斜視図である。このように、基板166上の順流路161bと逆流路161aとの間に両者を連通させる複数の流路を備える隔壁165が設けられ、順流路および逆流路の幅はWであり、隔壁の長さはLであり、隔壁の幅はd2であり、複数の流路の幅はd1である構成とすることができる。
- [0165] このように、複数の流路の数や幅や間隔などを当業者が適宜設計することにより、第一の組成液と第二の組成液との混合速度を調整して、濃度勾配を調整することができる。そのため、所望の濃度勾配を有するグラディエント液を容易に得ることができる。

図14は、本実施形態の図12に示した隔壁を有するグラディエント形成装置によるグラディエント形成の様子を示す概念図である。

[0166] 図12のような構成を有する隔壁165が設けられる構成とすることにより、順流路161b中の特定物質151の一部が複数の流路を介して対向流を形成する逆流路161aに所定の流入割合で流入することにより、順流路161b中には、時間的または距離的に特定物質の濃度勾配が形成されたグラディエント液が形成される。この逆流路161a中の第二の組成液を枯渇させることにより、グラディエントが形成された第一の組成液を採取することができる。

[0167] また、隔壁内の複数の流路は順流路または逆流路に対して略直角をなす直線状の形状であってもよいが、一方の流路側が他方の流路側よりも拡大して開口する形状とすることもできる。また、一方の流路側から他方の流路側に向けてテーパ状に形成された溝とすることもできる。このようにすれば、隔壁内のこれらの複数の流路が特定成分の逆流抑制弁としての機能を備えたものとなる。

[0168] また、隔壁内の複数の流路は、一方の流路における流体の流れ方向に対して鋭角をなすように設けられ、他方の流路における流体の流れ方向に対して鈍角をなすように設けられた構成とすることもできる。ここで、「流路における流体の流れ方向に対して鋭角をなす」とは、複数の流路の開口部から複数の流路の形成された方向と、その複数の流路に満たされた液体の流れ方向(外力付与方向)とのなす角が鋭角であることをいう。また、「流路における流体の流れ方向に対して鈍角をなす」とは、複数の流路の開口部から複数の流路の形成された方向と、その流路に満たされた液体の流れ方向(外力付与方向)とのなす方向が鈍角であることをいう。このような構成を採用することにより、複数の流路が逆流抑制弁としての機能を有し、より好適にグラディエント液を得ることができる。

[0169] あるいは、この隔壁は、このような直線状の複数の流路を備える構成に限定されるわけではなく、いわゆる濾過フィルタとして機能し得る構成であれば任意の構成であってよく、例えば、複数の細穴を備える隔壁を含んでもよい。または、この隔壁406は、例えば、多数の柱状体が所定の間隔で配置された構成により実現することもできる。柱状体間の間隔が複数の流路となる。柱状体の形状は、円柱、楕円柱等、擬円柱

形状；円錐、楕円錐、三角錐等の錐体；三角柱、四角柱等の角柱のほか、ストライプ状の突起等、さまざまな形状を含むことができる。また、複数の流路の幅や長さは、目的に応じて適宜設定される。

[0170] このような微細な複数の流路は、微細加工用のレジストを用いた電子リソグラフィ技術などを利用することにより形成することができる。また、本実施形態において、流路や複数の流路はシリコン基板や石英などのガラス基板あるいはシリコン樹脂等の表面に形成することができる。これらの基板の表面に溝部を設け、これを表面部材によって封止することなどにより、流路や複数の流路を形成することができる。本実施形態における流路や複数の流路は、例えば基板を所定のパターン形状にエッチングすることにより形成することができるが、その作製方法は特に制限はない。

[0171] あるいは、この隔壁は、この特定成分を透過する半透膜を備える構成とすることもできる。例えば、かかる半透膜として水分および塩を交換することができ、グラディエント液を好適に作成することができる半透膜、例えばアガロース、セルロース、架橋デキストラン、ポリアクリルアミドなどの高分子の多孔質膜や多孔性ガラスなどの材質から構成されたものを用いることができる。

[0172] このような構成とすることにより、第一の組成液と第二の組成液が対向流を形成しながら行う成分の交換の効率が向上するため、経時的または距離的な濃度勾配を有するグラディエント液がより均一な濃度勾配を有することとなる。すなわち、この第一の組成液(塩溶液など)またはこの第二の組成液(バッファー溶液など)の一部または全部の成分(塩や水分など)が適度な透過速度で通過可能な隔壁を実現でき、特別な外部制御手段なしに経時的な濃度勾配を有するグラディエント液を得ることができる。

図20は、本実施形態のグラディエント形成装置の断面図である。

[0173] 図20(a)のグラディエント形成装置は、順流路161b、逆流路161aおよび複数の流路を有する隔壁165を備えた基板166と被覆180とからなっている。基板166については、上記で示したものと同様であるが、ここでは、被覆180に疎水性の材料を使用していることが特徴である。

図21は、本実施形態のグラディエント形成装置の平面図である。

[0174] 親水性の材料からなる被覆を使用する場合、図21(a)のように、一方の逆流路161aにバッファーを導入すると、隔壁165に設けられた多数の開口部を介して他方の順流路161bの流路にもそのバッファーが速やかに浸入してしまう。好適なグラディエントを形成するためには、この状態となる前に順流路161bに塩溶液などを流す必要がある。そのため、バッファーと塩溶液などを同時に導入しなければならないが、このような操作は通常困難である。

[0175] 一方、図20(a)のような疎水性材料からなる被覆180を用いる場合には、以下のようない現象が生じることを本発明者らは見出した。すなわち、図21(b)において、一方の逆流路161aにバッファーを導入すると、バッファーは他方の順流路161bに浸入することなく、逆流路161aに留まる。さらに、この状態で他方の順流路161bから塩溶液などを流すと、隔壁165に設けられた開口部を介して、逆流路161aおよび順流路161b内の液体が混和して、対向流の効果により好適なグラディエントが形成されることが判明した。

[0176] したがって、図20(a)に示したようなグラディエント形成装置によれば、バッファーおよび塩溶液などを同時に導入するという困難な操作が不要となり、確実に好適なグラディエントが形成できるようになる。

[0177] この場合、グラディエント形成装置の被覆180の材料としては、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリカーボネート、ポリスチレンなどの疎水性樹脂が例示される。また、疎水性の材料を用いた被覆180の他、例えば図20(b)のように、被覆180の表面にキシレンシラザンなどの疎水性コーティング剤により疎水性のコート層180aを設けたものを被覆とすることもできる。

[0178] ここで、上述の開口部を介して液体の混和によるグラディエントの形成を実現するためには、前述の図16の制御構造の説明でも触れたように、被覆180の疎水性の度合いについて、開口部の径に応じた選択をする必要がある。

[0179] また、図11に戻り、本実施形態のグラディエント形成装置には、この逆流路404のこの隔壁406と接する領域の下流側に設けられた、この第二の組成液を堰き止める堰き止め部409と、この堰き止め部409またはその下流側の箇所でこの逆流路404に連通し、この第一の導入部401またはその下流側の箇所でこの順流路405と連通

し、この堰き止め部409へこの第一の組成液を導くトリガーフロー路408と、を備える液体スイッチ403をさらに備えるグラディエント形成装置としてもよい。

[0180] このような構成により、第一の組成液と第二の組成液の流動開始のタイミングを同期するように制御することができる。そのため、第一の組成液と第二の組成液とが対向流を形成しながら行う成分の交換の効率が向上する。その結果、経時的または距離的な濃度勾配を有するグラディエント液がより均一な濃度勾配を有することとなる。また、第一の組成液と第二の組成液とが無駄に流れ去ることが減少するため、グラディエント形成に用いる溶液の量を減少させることができる。

[0181] 以下、本実施形態のトリガーフロー路を備え、マイクロチップ上で実現されるグラディエント形成装置について、図11に基づいて、より具体的な例を挙げて説明する。ここでは、塩濃度が次第に高くなるグラディエント液を生成する場合を説明する。

[0182] 本実施形態のグラディエント形成装置は、前述した構成に加えて、液体スイッチ403を備える。この液体スイッチ403は、スタンバイ状態(閉状態)またはオープン状態(開状態)となることができる。図中、主流路であるバッファーフロー路404の側面にトリガーフロー路408が接続している。

[0183] トリガーフロー路408は、トリガーフロー路408内の親水性の程度やトリガーフロー路408径等を適宜に調整することによって、トリガーフロー路408内の液体の進行速度を調整することができる。これにより、液体スイッチ403動作の速度を調整できる。

[0184] バッファーフロー路404とトリガーフロー路408との交差する領域の上流側(図中右上側)に堰き止め部409が設けられている。堰き止め部409は、流路の他の部分よりも強い毛細管効果による力を有する部分となっている。堰き止め部409の具体的構成としては、上記の実施形態の制御構造の堰き止め部104と同様の構成を好適に用いることができる。

[0185] この液体スイッチ403の閉状態においては、バッファーフロー路404に導入されたバッファーが堰き止め部409で保持される。この状態から所望のタイミングでトリガーフロー路408を介して導入されると、塩溶液の液面の先端部分が前進し、堰き止め部409と接触することとなる。

[0186] この液体スイッチ403の閉状態においては、バッファーは毛細管効果による力によ

り堰き止め部409に保持されているが、バッファーが塩溶液と接触した状態になると、バッファーが図中右方向(下流側)に移動し、バッファー流路404の下流側にバッファーが流出して廃液溜407に流入する。すなわち、塩溶液が呼び水としての役割を果たし、液体スイッチ403としての動作が発現する。

[0187] 本実施形態のグラディエント形成装置において、第一の組成液または第二の組成液は、キャリア中に所定成分が溶解または分散した液体とする。キャリアは液体であるものとする。本実施形態の装置を、アフィニティークロマトグラフィーの脱離液としてのグラディエント液の作成に用いる場合には、キャリアとして、純水、純水と親水性溶媒の混合液、緩衝液等を用いることができる。具体的には、水とイソプロピルアルコールとの混合液、トリメチルアンモニウム、ホウ酸およびエチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含む水溶液、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸緩衝生理食塩水等が好適に用いられる。

[0188] 本実施形態のグラディエント形成装置において、流路の内部に充填される流体に外力を付与する外力付与手段をさらに備えた構成とすることもできる。外力付与手段の具体例としては、ポンプ、電圧印加手段等を例示することができる。外力付与手段は、各流路にそれぞれ設けても、複数の流路溝に対して一つ設けても良い。各流路にそれぞれ設けた場合は、各流路における流体の流れ方向をそれぞれ任意に変えることができ、各流体の対向流も調整できる。このため、混合速度を調整して、濃度勾配を調整することができる。したがって、任意の混合性能をえることができる。

[0189] もつとも、本実施形態においては、各流路に空気穴を設けることで、毛細管効果による力により液体は自然に移動するので、外力付与手段を省いて構成を簡略にし、小型化、薄型化を実現するグラディエント形成装置を構成することができる。

[0190] 上記本実施形態は、直線流路が平行に形成された例について説明したが、直線状のものに限らず、種々の形状の流路を採用することができる。

図24は、本実施形態のグラディエント形成装置の順流路および逆流路の構成の一例を示す図である。

[0191] 流路の壁167によって区画された対向流形成部は、順流路161bおよび逆流路161aが少なくとも特定成分を透過可能な隔壁165を介して並行して形成された構成と

なっている。逆流路161aにはバッファーの入り口Aおよび出口A'が設けられ、順流路161bには塩溶液の入り口B'および出口Bが設けられている。

また、図25に示したように、順流路および逆流路をスパイラル状に設けてもよい。

[0192] これらの構成であっても、順流路161bおよび逆流路161aが少なくとも特定成分を透過可能な隔壁165を介して並行して形成された構成となっているため、対向流の効果により特定物質のグラディエントが形成されることに変わりはない。また、これらの構成によれば、少なくとも特定成分を透過可能な隔壁165の表面積を増大することができるため、グラディエント形成装置をさらに小型化することが可能になる。

#### (実施形態12)

図22は、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す概略図である。

。

[0193] 上記実施形態では、複数の流路が形成された隔壁を有するグラディエント形成装置を示した。本実施形態では、これらとは異なるグラディエント形成装置の一例を示す。

[0194] 具体的には、図22の分図(a)、(b)はそれぞれ断面図、斜視図である。図22(a)に示されるように、基板166には順流路161b、逆流路161aが設けられ、それらを分けるように土手部(隔壁)165が設けられており、この土手部の高さが順流路および逆流路の深さよりも低い構成となっている。また、基板166の上には被覆180が配設される。便宜上、被覆180は図22(b)には示していない。

[0195] 図22(a)から分かるように、隔壁165と被覆180との間には空間が確保されているため、この空間を介して順流路161bおよび逆流路161aは互いに連通している。この空間は、上記のグラディエント形成装置における隔壁に設けられた複数の流路に相当する。したがって、例えば逆流路161aにバッファーを流し、順流路161bに塩溶液を流すことにより、グラディエントを形成することができる。なお、この場合、被覆180にはポリジメチルシロキサンやポリカーボネートなどの疎水性材料からなるものを選択してもよい。このようにすることにより、各々の流路に、バッファーあるいは塩溶液を他の流路に浸入させることなく導入することができる。また、両方の流路に液体が満たされた段階で、上記空間を介して順流路161bおよび逆流路161aの混和を生じさ

せ、グラディエントを形成することができる。このような効果は、被覆180を取り付けない状態で操作実施することによっても得ることができる。このとき、空気自体が疎水性物質として上記被覆180と同様に機能しているものと考えられる。

[0196] 本実施形態のグラディエント形成装置は、順流路161bおよび逆流路161aを実施形態11のグラディエント形成装置に比較して広い面積で接続する。そのため、より滑らかなグラディエントを形成できるという利点を有している。また、細長い物質であっても詰まりにくく、流路間を容易に移動できる。そのため、こうした特定物質のグラディエントを形成する際に好適に用いることができる。

[0197] このような順流路161b、逆流路161aおよび隔壁165は、例えば(100)Si基板をウエットエッチング処理することにより得られる。(100)Si基板を用いた場合、(001)方向に直交あるいは平行な方向では、図示されるように台形型にエッチングが進行する。そのため、エッチング時間を調節することにより隔壁165の高さを調節することが可能である。

[0198] また、図23に示されるように、隔壁165dを被覆180上に設けることもできる。このような隔壁165dを備えた被覆180は、ポリスチレンなど樹脂を射出成形することにより容易に得ることが可能である。また、基板166には、1本の流路をエッチング等により設けるだけでよい。したがって、この分離装置は上記のような簡便なプロセスにより得られるため、大量生産に適している。

### (実施形態13)

図27は、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁の構成を示す概略図である。

。

[0199] 本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁も、本実施形態の制御構造と同様に、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することもできる。

[0200] 具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図27に示すようなパターンを形成することにより、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁を形成することができる。

[0201] このようなフォトレジストとしては、本実施形態の制御構造と同様に、例えばMicroposit(R) S1805フォトレジスト(Shipley Company, Inc. 製)を用いることができる

。

[0202] 図27においては、塗りつぶした領域が親水性の領域(S1805を塗布しないガラス基板表面またはS1805を除去したガラス基板表面)であり、水溶液の流路を形成する。また、それ以外の領域は疎水性の領域(S1805を塗布した表面、外延は示さず)であり、水溶液の流路の外枠や堰き止め部などを形成することとなる。

[0203] 具体的には、このグラディエント形成装置の隔壁901には、順流路903と逆流路905とを隔て、第一の組成液または第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な疎水性領域911を備え、順流路903および逆流路905に連通する複数の流路も併せて備える。ここで、この複数の流路は、疎水性領域911の間に挟まれた構成となっている。なお、図27には、各組成液を導入する第一および第二のリザーバ部907a, 907b、各流路からの組成液を溜める廃液溜909a, 909bも記載されている。

[0204] このような構成であっても、順流路903および逆流路905が少なくとも特定成分を透過可能な隔壁901を介して並行して形成された構成となっている。そのため、対向流の効果により特定物質のグラディエントが形成されることに変わりはない。

[0205] この疎水性領域911の表面には水溶液が浸入しない。そのため、気泡が形成され、かかる気泡により複数の流路を備える隔壁901が形成される。この疎水性領域911のサイズと疎水性表面処理材料を適宜選択することにより、気泡のメニスカスサイズを調節して、第一の組成液と第二の組成液との混合速度を調節することができる。

[0206] これらの平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態のグラディエント形成装置の隔壁は特に水溶液の処理に限られるものではない。すなわち、第一の組成液が油性溶媒などからなる場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油性領域に置き換える、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

(実施形態14)

以下、本実施形態のグラディエント形成方法について、図11の実施形態11のグラディエント形成装置の説明を参照して説明する。

[0207] 本実施形態のグラディエント形成方法は、上記のグラディエント形成装置により、特定成分が濃度勾配を示す液流を形成するグラディエント形成方法であって、この第

二の導入部402に、この第二の組成液の原液を導入するステップと、この第一の導入部401に、この第一の組成液の原液を導入するステップと、このグラディエント液採取部より、この特定成分が濃度勾配を示すこの第一の組成液を採取するステップと、を備えるグラディエント形成方法とすることができる。

[0208] さらに、本実施形態のグラディエント形成装置を用いるグラディエント形成方法について、第一の組成液としての塩溶液の原液と第二の組成液としてのバッファーの原液とを用いて特定成分である塩のグラディエント液を形成する場合について、以下、より具体的に説明する。

[0209] 例えば、まずバッファー槽としての第二の導入部402にバッファーを充填すると、バッファーは、毛細管効果により液体スイッチ403の部分まで進入して止まり、残りのバッファーは第二の導入部402にたまる。

[0210] 次に、溶液導入部としての第一の導入部401に、先に充填したバッファーよりも充分に多い過剰量の塩溶液を導入する。塩溶液は、グラディエント流路としての順流路405に進入すると同時に、液体スイッチ403のトリガーフローライン408にも進入し、液体スイッチ403を接続しバッファーフローラインとしての逆流路404と廃液溜407がつながる。これにより、第二の導入部402内のバッファーが、廃液溜407の方向、すなわち塩溶液の流れる方向と対向する方向(対向流方向)へと流れ出す。

[0211] そして、塩溶液とバッファーとが対向流として流れる間、複数の流路を備える隔壁406中の複数の流路を通じて、塩溶液に含まれる塩が逆流路404へと拡散し、逆にバッファー中の水分が塩溶液へと浸透することによって、順流路405を進行する溶液の先端ほど塩濃度が薄く、塩溶液を導入する第一の導入部401に近いほど塩濃度が高い濃度グラディエントを有するグラディエント液が順流路405内に生成される。なお、この説明で、第一の組成液と第二の組成液とを入れ替えて実施すると、第一の導入部401に近いほど塩濃度が低い濃度グラディエント液が順流路405内に生成されることになる。

[0212] この状態から第二の導入部402内のバッファーが枯渇し、バッファーフローラインが停止すると対向流効果が消失する。第一の導入部401からバッファーよりも多く導入された塩溶液の流れに押される結果、先の塩濃度グラディエントを保った溶液が順流路405

の先端から供給される。

[0213] なお、上記のような隔壁406は、前述のように、隔壁406の一方の流路だけが液体で満たされても隔壁406の反対側に液体が進入することはない。そのため、順流路405内に形成されたグラディエント液が逆流路404内に溢れ出して失われることはない。

[0214] このようなフローとすることにより、塩溶液とバッファーに含まれる塩濃度が異なることとなる。そのため、隔膜を介して塩と水分が交換されることにより、好適にグラディエント液を作成することができる。なお、この塩濃度の差は大きいほど、グラディエントの傾きも大きくなる傾向があり、塩濃度の差は必要に応じて調整可能である。

[0215] また、このようなフローとすることにより、第二の導入部402内のバッファーが枯渇し、バッファーフローが停止すると対向流効果が消失する。そのため、第一の導入部401からバッファーよりも多く導入された塩溶液の流れに押される。その結果、先の塩濃度グラディエントを保った溶液が順流路405の先端のグラディエント液採取部から供給される。

(実施形態15)

[0216] 本実施形態のマイクロチップは、基板と、この基板上に形成された上記の分離装置と、この基板上に形成された上記のグラディエント形成装置と、を備え、このグラディエント形成装置に含まれる上記のグラディエント液採取部は、この分離装置に含まれる上記の脱離液の導入部と連通するマイクロチップとすることができる。

[0217] このような構成により、本実施形態のマイクロチップは、上記の分離装置と上記のグラディエント形成装置の機能をワンチップ上で実現できる。すなわち、ワンチップ上でグラディエント液を脱離液として用いるクロマトグラフィーをワンチップ上で実現できる。

図15は、本実施形態のマイクロチップの一例としてのアフィニティーコロマトグラフィー装置を示す概略図である。

[0218] 具体的には、このアフィニティーコロマトグラフィー装置は、制御構造204を介して連通される第一の流路101と、第二の流路102とを備える。また、制御構造204は、第一の流路101と、第二の流路102との間に堰き止め部104を備え、第一の流路10

1は先端に空気穴を備える第一の開口部106aを備え、第二の流路102は先端に空気穴を備える第二の開口部106bを備える。

[0219] さらに、第一の流路101にはアフィニティーカラムからなる分離部206が設けられており、その下流にはさらに廃液溜208が設けられている。そして、第一の流路101の途中には、制御構造204と分離部206とに挟まれた位置に第三の流路203が設けられており、その先端にはサンプルと洗浄液の導入部502が設けられている。

[0220] また、このアフィニティークロマトグラフィー装置の第二の流路102は、同様に本実施形態のマイクロチップに設けられたグラディエント形成装置のグラディエント流路としての順流路405と連通している。また、この順流路405はグラディエント液の流動方向506の方向に向いており、この順流路405の開始点には溶液導入部としての第一の導入部401が設けられている。さらに、この順流路405と略平行に、バッファー一流路としての逆流路404が設けられており、順流路405と逆流路404とは、グラディエント液とバッファー液の一部または全部の成分を透過し得る隔壁406を介して隔てられている。この隔壁は、前述のような例えれば濾過フィルタを備えている。

[0221] そして、この逆流路404では、順流路405の流動方向506とは対向する方向である流動方向504に向かってバッファー液が流動している。この逆流路404の開始点には、バッファー槽としての第二の導入部402が設けられており、逆流路404の先端には廃液溜407が設けられている。この逆流路404の下流には、廃液溜407の手前に液体スイッチ410が設けられており、液体スイッチ410のトリガーフローライン408は、順流路405の第一の導入部401のすぐ下流に連通する。

[0222] この本実施形態のマイクロチップを用いてアフィニティークロマトグラフィーを行うには、まず、サンプルをサンプルと洗浄液の導入部502から導入し、アフィニティーカラムからなる分離部206と反応させる。次に、同じサンプルと洗浄液の導入部502からバッファーからなる洗浄液を導入することで、アフィニティーカラムからなる分離部206を洗う。この時、第二の流路102の側に液体が存在しないため、逆止弁として機能する制御構造204の作用により、洗浄液は順流路405と連通する第二の流路102に逆流することは無い。

[0223] 次に、第二の導入部402から逆流路404にバッファーを充填する。バッファーは、

逆流路404を進行したのち液体スイッチ410部分で停止する。導入された残りのバッファーは、第二の導入部402に溜まる。

[0224] 次に、第一の導入部401から第一の組成液としての脱離液、例えば、高濃度の塩溶液などを導入する。この脱離液は順流路405を進行し、一部はトリガーレンジ408を進んで、逆流路404を開通させる。同時に逆流路404内に順流路405を進行する脱離液と逆向きの流れが生じ、対向流効果で順流路405内の液体に経時的な塩濃度のグラディエントが形成される。

[0225] 既にグラディエントを形成した脱離液は、第二の導入部402にたまっていたバッファーが流れ終わって停止すると、ほぼその濃度勾配を保ったまま順流路405を制御構造204にまで到達する。制御構造204の反対側の第一の流路101に先に洗浄に用いた別のバッファー液が存在する。そのため、グラディエント液は制御構造204にて停止することなくアフィニティカラムからなる分離部206へと進行する。その結果、アフィニティカラムに吸着された特定物質の分離が実現する。

[0226] よって、本実施形態のマイクロチップを用いれば、この制御構造204を備える装置にアフィニティカラムからなる分離部206などを設けた場合に、サンプルや洗浄液がグラディエント形成装置の方へ逆流することができない。または、グラディエント形成装置で形成されたグラディエント液からなる脱離液をアフィニティカラムからなる分離部206などに導入することができる。そのため、マイクロチップ単体でアフィニティクロマトグラフィーを実現することが可能となる。

[0227] すなわち、マイクロチップ単体でアフィニティクロマトグラフィーを実現するために重要な、試料とカラムを反応させた後に残りのカラムを洗浄する操作とカラムに結合しているリガンドを脱離液で分離する操作とを行うことができる。さらに、抽出操作はカラムに脱離液の濃度が次第に高くなるように供給することで、カラムへの結合力が弱いものから順に抽出することができる。そのため、マイクロチップ単体でのアフィニティクロマトグラフィーによるリガンドの精製が可能になる。

[0228] このように、本実施形態のマイクロチップは、洗浄操作における逆流抑制に必要な制御構造と、脱離液の濃度勾配を形成するグラディエント形成装置とを備えている。そのため、マイクロチップ上で、アフィニティクロマトグラフィーを実現することにより

、サンプルや溶媒が少量でよく、グラディエントを作るための外付け装置が不要なマイクロチップであるといえる。よって、本実施形態のマイクロチップは、実用的には、感染症の診断でウイルス抗原を夾雑物から分離する前処理に使って、検査精度を向上させることに利用できる。

(実施形態16)

[0229] 図28は、本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる液体スイッチの構成を示す概略図である。

[0230] 図28に示す液体スイッチも、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図28に示すようなパターンを形成することにより、液体スイッチを形成できる。なお、図28中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0231] この液体スイッチは、図28に示すように、横に並行に伸びる2本の主流路(第一の流路1201および第二の流路1202からなる)が、横に伸びるトリガーフローライン1203を挟む形で交叉しており、トリガーフローライン1203の両側に疎水性領域からなる第一の堰き止め部1205および第二の堰き止め部1206が設けられ、主流路を仕切っている。

[0232] このような構成によれば、この液体スイッチは、第一の流路1201、第一の堰き止め部1205およびトリガーフローライン1203、およびトリガーフローライン1203、第二の堰き止め部1206および第二の流路1202のところで、本実施形態の制御構造の機能を併せ持つことになる。すなわち、第一の流路1201に水溶液を導入した場合、トリガーフローライン1203と、さらに反対側の第二の流路1202にも水溶液があるときだけ、主流路が開通することになる。また、3本の流路が並行して設けられているため、液体スイッチの占める面積が小さくてすむ。そのため、基板上に液体スイッチを設けるさいの設計の自由度が増す利点もある。また、この液体スイッチを備えるマイクロチップの小型化の点でも有利である。

[0233] この平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態の液体スイッチは特に水溶液の制御に限られるものではない。すなわち、第一の流路に導入される液体が油性溶媒などからなる場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油

性領域に置き換え、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

(実施形態17)

[0234] 図29は、本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる遅延装置を示す平面図である。

[0235] この遅延装置も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図29に示すようなパターンを形成することにより、遅延装置を形成できる。なお、図29中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0236] この遅延装置は、それぞれ親水性領域からなる導入路1211、導出路1213、遅延流路1215を備えている。導入路1211から導入された水溶液は、遅延流路1215を通過して導出路1213から導出される。この遅延流路の長さや断面積や形状などを調整することにより、遅延流路を水溶液が通過する時間を調整することができる。この遅延装置を組み合わせることにより、所望のタイミングで、上記の実施形態の制御構造やグラディエント形成装置に水溶液を導入することができる。

[0237] 図30は、本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる遅延装置を示す平面図である。

[0238] この遅延装置も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図30に示すようなパターンを形成することにより、遅延装置を形成できる。なお、図30中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0239] この遅延装置は、それぞれ親水性領域からなる導入路1211、導出路1213、遅延室1217を備えている。導入路1211から導入された水溶液は、遅延室1217を通過して導出路1213から導出される。この遅延室の体積や形状などを調整することにより、遅延室を水溶液が通過する時間を調整することができる。この遅延装置を組み合わせることにより、所望のタイミングで、上記の実施形態の制御構造やグラディエント

形成装置に水溶液を導入することができる。

[0240] これらの平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態の遅延装置は特に水溶液の通過時間の制御に限られるものではない。すなわち、導入路に導入される液体が油性溶媒などからなる場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油性領域に置き換え、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

[0241] 図31は、本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いる分注装置を示す平面図である。

[0242] この分注装置も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図31に示すようなパターンを形成することにより、分注装置を形成できる。なお、図31中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0243] この分注装置は、それぞれ親水性領域からなる主流路1221、分注用流路1223a, 1223b, 1223c、分注槽1225a、1225b、1225cを備えている。

[0244] この分注装置において、主流路1221に導入された水溶液は、それぞれ分注用流路1223a, 1223b, 1223cを通過して対応する分注槽1225a、1225b、1225cに分注される。

[0245] この分注用流路1223a, 1223b, 1223cの形状は、細すぎると水溶液の通過速度が低下するが、図31に示すように水溶液の流入側の断面積が広く、水溶液の流出側の断面積が狭い形状にすると、水溶液の通過が円滑に進行する。また、この形状によれば、水溶液の逆流を抑制できる。

[0246] この分注装置では、水溶液は、まず最初に分注槽1225aに分注される。分注槽1225aが満杯に充填されると、次に水溶液は分注槽1225bに分注される。分注槽1225bが満杯に充填されると、次に水溶液は分注槽1225cに分注される。よって、組成が経時的に変化する水溶液をこの分注装置で分注すると、組成の異なる3種類の水溶液に分注することができる。

[0247] また、分注槽1225a、1225b、1225cにあらかじめ異なる物質を入れておき、反応

槽として用いれば、簡単な構成により、同時に3種類の化学反応を実施することが可能になる。

(実施形態18)

[0248] 図32は、前記実施形態のグラディエント形成装置と、前記遅延装置および前記分注装置とを組み合わせた構造を示す平面図である。

[0249] この構造も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図32に示すようなパターンを形成することにより、この構造を形成できる。なお、図32中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0250] この構造は、第二の組成液としてのバッファー溶液を導入するバッファー導入口である第二の導入部1231、廃液溜1233、第一の組成液としての高濃度の塩を含む塩溶液を導入する塩溶液導入口である第一の導入部1235、バッファー流路としての逆流路1237、グラディエント流路としての順流路1239、複数の連通流路1243を備える隔壁1241、複数の連通流路間に設けられた疎水性領域1245からなるグラディエント形成装置を備える。また、主流路1249、分注用流路1251a, 1251b, 1251c、分注槽1253a, 1253b, 1253c、廃液溜1255からなる分注装置も備える。さらに、グラディエント形成装置と分注装置とを連通する連通流路1247も備える。

[0251] このような構成により、上記のグラディエント形成装置についての実施形態において説明したように、順流路1239において塩溶液が逆流路1237からのバッファー溶液と混和してグラディエント溶液が形成される。次いで、グラディエント溶液は、グラディエント形成装置の順流路1239から、連通流路1247を介して、分注装置の主流路1249に導入される。そして、主流路1249に導入されたグラディエント溶液は、分注用流路1251a, 1251b, 1251cを介して、分注槽1253a, 1253b, 1253cに順に分注される。

[0252] その結果、例えば、分注槽1253aには薄い濃度の塩溶液、分注槽1253bには中くらいの濃度の塩溶液、分注槽1253cには濃い濃度の塩溶液が分注されることになる。この場合、分注槽1253a, 1253b, 1253cにそれぞれ同じ物質をあらかじめ入れ

ておいても、塩溶液の濃度に応じてそれぞれ異なる化学反応が進行する。

[0253] これらの平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態のグラディエント形成装置と分注装置の組合せからなる構造は特に水溶液の通過時間の制御に限られるものではない。すなわち、上記のバッファー導入口および塩溶液導入口に導入される液体を、油性溶媒などに変更した場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油性領域に置き換え、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

(実施形態19)

[0254] 図33は、本発明の一実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いるタイミング調整装置を示す平面図である。

[0255] このタイミング調整装置も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図33に示すようなパターンを形成することにより、タイミング調整装置を形成できる。なお、図33中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0256] このタイミング調整装置は、サンプル導入口1261、流路1263、反応槽1265、流路1267、タイミング流路1269、トリガーフロー1271、流路1273、反応槽1275、流路1277、タイミング流路1279、タイミング流路1281、流路1283、廃液溜1285を備えている。

[0257] この構成によれば、サンプル導入口1261に導入された水溶液は、流路1263を通過して反応槽1265に流入し、流路1267の先端まで達する。しかし、このとき、疎水性領域を挟んで対向するトリガーフロー1271に水溶液が存在しないので、水溶液は疎水性領域で堰き止められる。

[0258] サンプル導入口1261に水溶液を導入し続けると、反応槽1265はいずれ満杯となり、タイミング流路1269に水溶液が流入する。タイミング流路1269に連通するトリガーフロー1271にも水溶液が流入すると、流路1267の先端のメニスカスとトリガーフロー1271のメニスカスとが接触して液体スイッチが開通する。その結果、流路1267から流路1273に水溶液が流入する。

[0259] さらにサンプル導入口1261に水溶液を導入し続けると、水溶液は反応槽1275に流入し、流路1277の先端まで達する。しかし、このとき、疎水性領域を挟んで対向するトリガー流路1281に水溶液が存在しないので、水溶液は疎水性領域で堰き止められる。

[0260] サンプル導入口1261に水溶液を導入し続けると、反応槽1275はいずれ満杯となり、タイミング流路1279に水溶液が流入する。タイミング流路1279に連通するトリガー流路1281にも水溶液が流入すると、流路1277の先端のメニスカスとトリガー流路1281のメニスカスとが接触して液体スイッチが開通する。その結果、流路1277から流路1283に水溶液が流入する。流路1283に流入した水溶液は廃液溜1285に流入する。

[0261] このようにして、本実施形態のタイミング調整装置を用いると、反応槽から次の反応槽へ水溶液が移行するタイミングなどを調整することができる。そのため、反応槽内での化学反応の時間を容易に制御することができる利点がある。

[0262] 図34は、本実施形態の制御構造またはグラディエント形成装置と組み合わせて用いるタイミング調整装置の変形例を示す平面図である。

[0263] このタイミング調整装置も、フォトリソグラフィーの技術を応用することにより製造することができる。具体的には、スライドガラスのように親水性の高い基板に、疎水性の高いフォトレジストや光硬化性樹脂などを塗布し、図34に示すようなパターンを形成することにより、タイミング調整装置を形成できる。なお、図34中で塗りつぶした領域は親水性領域を表し、それ以外の領域は疎水性領域(外延は示さず)を表す。

[0264] このタイミング調整装置は、サンプル導入口1291、流路1293、サンプル導入口1295、タイミング流路1297、反応槽1299、流路1301、トリガー流路1303、流路1305、反応槽1307、流路1311、タイミング流路1309、流路1313を備えている。

[0265] この構成によれば、サンプル導入口1295に導入された水溶液は、流路1297を通過して反応槽1299に流入し、流路1301の先端まで達する。しかし、このとき、疎水性領域を挟んで対向するトリガー流路1303に水溶液が存在しないので、水溶液は疎水性領域で堰き止められる。

[0266] このとき、サンプル導入口1291に水溶液を導入すると、水溶液はタイミング流路12

93を通過してトリガー流路1303に流入する。すると、流路1301の先端のメニスカスとトリガー流路1303のメニスカスとが接触して液体スイッチが開通する。その結果、流路1301から流路1305に水溶液が流入する。

[0267] さらにサンプル導入口1295に水溶液を導入し続けると、水溶液は反応槽1307に流入し、流路1311の先端まで達する。しかし、このとき、疎水性領域を挟んで対向するトリガー流路1309に水溶液が存在しないので、水溶液は疎水性領域で堰き止められる。

[0268] このとき、サンプル導入口1291にさらに水溶液を導入すると、水溶液はタイミング流路1293を通過してトリガー流路1309に流入する。すると、流路1311の先端のメニスカスとトリガー流路1309のメニスカスとが接触して液体スイッチが開通する。その結果、流路1311から流路1313に水溶液が流入する。

[0269] このようにして、本実施形態のタイミング調整装置を用いると、反応槽から次の反応槽へ水溶液が移行するタイミングなどを、サンプル導入口1291に水溶液を導入するタイミングと同期させて調整することができる。そのため、反応槽内での化学反応の時間を容易に制御することができる利点がある。

[0270] これらの平面構造は、水溶液を処理する場合の構造であるが、本実施形態のタイミング調整装置は特に水溶液の通過時間の制御に限られるものではない。すなわち、上記のサンプル導入口に導入される液体を、油性溶媒などに変更した場合には、上記の平面構造の親水性領域を親油性領域に置き換え、疎水性領域を疎油性領域に置き換えて用いれば、同様の作用効果を得ることができる。

[0271] 以上、本発明の構成について説明したが、これらの構成を任意に組み合わせたものも本発明の態様として有効である。また、本発明の表現を他のカテゴリーに変換したものもまた本発明の態様として有効である。

## 請求の範囲

[1] 第一の液体の通る第一の流路と、  
前記第一の流路に連通し、前記第一の液体を堰き止める堰き止め部と、  
第二の液体を前記堰き止め部に導く第二の流路と、  
を備え、  
前記第一の流路から前記第二の流路への前記第一の液体の通過を制御すること  
を特徴とする制御構造。

[2] 第一の流路と、  
第二の流路と、  
これらの流路に連通する連通部と、  
前記連通部に設けられ、第一の流路から第二の流路への第一の液体の流動を堰  
き止める堰き止め部と、を備え、  
前記堰き止め部は；  
第二の流路に液体が存在しないとき、前記第一の流路から前記第二の流路への前  
記第一の液体の通過を制限し、  
第二の流路に液体が存在するとき、前記第一の流路と前記第二の流路との間の液  
体の流通を許容する  
ことを特徴とする制御構造。

[3] 請求の範囲第1項または第2項に記載の制御構造において、  
前記第一の流路と、前記第二の流路とは、前記堰き止め部の近傍の領域で互いに  
並行することを特徴とする制御構造。

[4] 請求の範囲第1項乃至第3項いずれかに記載の制御構造において、  
前記第一の流路および前記第二の流路は、单一の基板上に形成されている流路  
溝であることを特徴とする制御構造。

[5] 請求の範囲第1項乃至第4項いずれかに記載の制御構造において、  
前記堰き止め部は、前記第一の液体に対する疎液性が前記第一の流路よりも高い  
領域を備えることを特徴とする制御構造。

[6] 請求の範囲第1項乃至第5項いずれかに記載の制御構造において、

前記堰き止め部は、前記第一の流路の単位体積あたり表面積よりも大きい単位体積あたり表面積を有することを特徴とする制御構造。

- [7] 請求の範囲第1項乃至第6項いずれかに記載の制御構造において、  
前記堰き止め部は、前記第一の流路と前記第二の流路とを隔てる隔壁に設けられた複数の連通流路からなることを特徴とする制御構造。
- [8] 請求の範囲第1項乃至第7項いずれかに記載の制御構造において、  
前記堰き止め部は、多孔質体を備えることを特徴とする制御構造。
- [9] 請求の範囲第1項乃至第8項いずれかに記載の制御構造において、  
前記堰き止め部は、単数または複数の突起部を備えることを特徴とする制御構造。
- [10] 請求の範囲第1項乃至第9項いずれかに記載の制御構造において、  
前記第一の流路は、外部雰囲気と連通する第一の開口部を備え、  
前記第二の流路は、外部雰囲気と連通する第二の開口部を備えることを特徴とする制御構造。
- [11] 試料液中の特定物質を分離する分離部と、  
請求の範囲第1項乃至第10項いずれかに記載の制御構造と、  
前記試料液の導入部と、  
洗浄液の導入部と、  
前記特定物質の脱離液の導入部と、  
を備え、  
前記制御構造は、前記分離部と前記第一の流路を介して連通し、  
前記試料液の導入部および前記洗浄液の導入部は、前記第一の流路に、前記制御構造と前記分離部との間で連通し、  
前記脱離液の導入部は、前記制御構造に前記第二の流路を介して連通することを特徴とする分離装置。
- [12] 第一の組成液が流れる順流路と、  
前記順流路と並行し、第二の組成液が流れる逆流路と、  
前記順流路に連通し、前記第一の組成液の原液を前記順流路に導入する第一の導入部と、

前記順流路の下流側において前記逆流路に連通し、前記第二の組成液の原液を前記逆流路に導入する第二の導入部と、

前記順流路と前記逆流路とを隔て、前記第一の組成液または前記第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な隔壁と、

を備えることを特徴とするグラディエント形成装置。

[13] 請求の範囲第12項に記載のグラディエント形成装置において、

前記順流路および前記逆流路は、単一の基板上に形成されている流路溝であることを特徴とするグラディエント形成装置。

[14] 請求の範囲第12項または第13項に記載のグラディエント形成装置において、

前記隔壁は、前記順流路および前記逆流路に連通する複数の流路を備えることを特徴とするグラディエント形成装置。

[15] 請求の範囲第12項または第13項に記載のグラディエント形成装置において、

前記隔壁は、少なくとも前記特定成分を透過させる膜からなることを特徴とするグラディエント形成装置。

[16] 請求の範囲第12項乃至第15項いずれかに記載のグラディエント形成装置において、

前記逆流路の前記隔壁と接する領域の下流側に設けられた、前記第二の組成液を堰き止める堰き止め部と、前記堰き止め部またはその下流側の箇所で前逆流路に連通し、前記第一の導入部またはその下流側の箇所で前記順流路と連通し、前記堰き止め部へ前記第一の組成液を導くトリガーリー路と、を備える液体スイッチをさらに備えることを特徴とするグラディエント形成装置。

[17] 基板と、前記基板上に形成されている請求の範囲第11項に記載の分離装置と、前記基板上に形成されているグラディエント形成装置と、を備え、

前記グラディエント形成装置は；

第一の組成液が流れる順流路と、

前記順流路と並行し、第二の組成液が流れる逆流路と、

前記順流路に連通し、前記第一の組成液の原液を前記順流路に導入する第一の導入部と、

前記順流路の下流側において前記逆流路に連通し、前記第二の組成液の原液を前記逆流路に導入する第二の導入部と、

前記順流路と前記逆流路とを隔て、前記第一の組成液または前記第二の組成液の少なくとも特定成分が通過可能な隔壁と、

を備え、

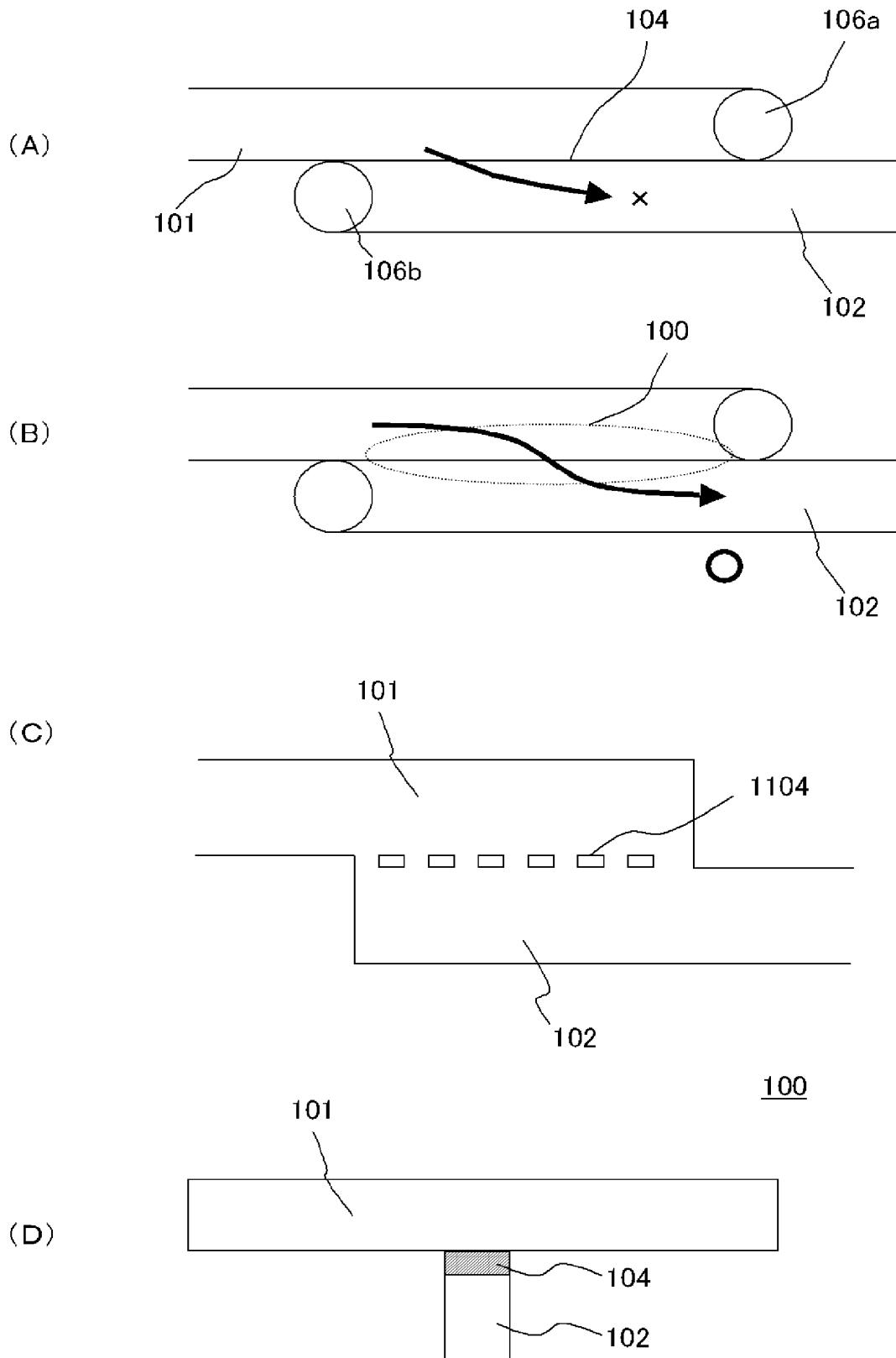
前記グラディエント液採取部は；

前記分離装置に含まれる前記脱離液の導入部と連通することを特徴とするマイクロチップ。

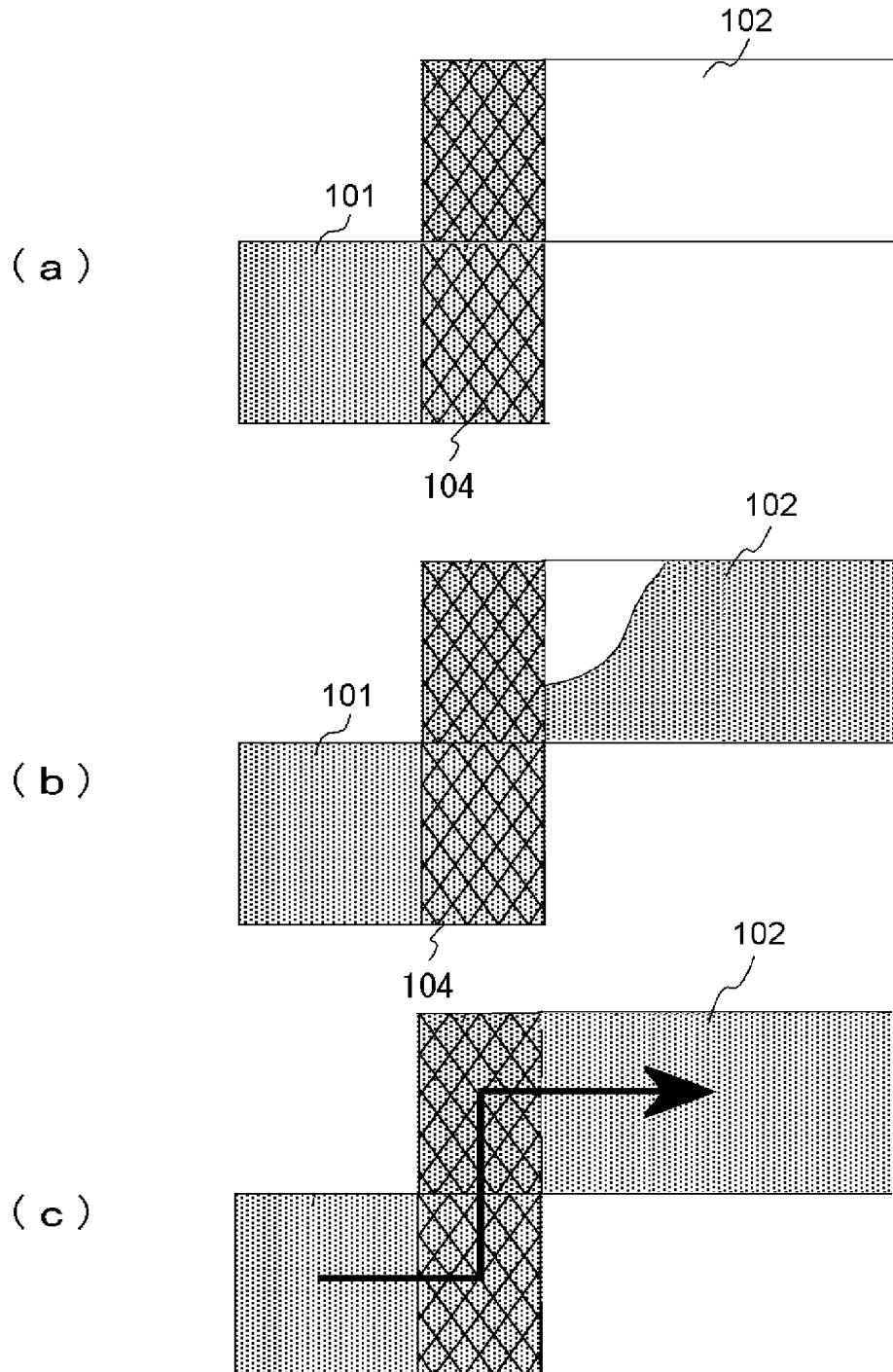
[18] 生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、

前記分離手段は、請求の範囲第17項に記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システム。

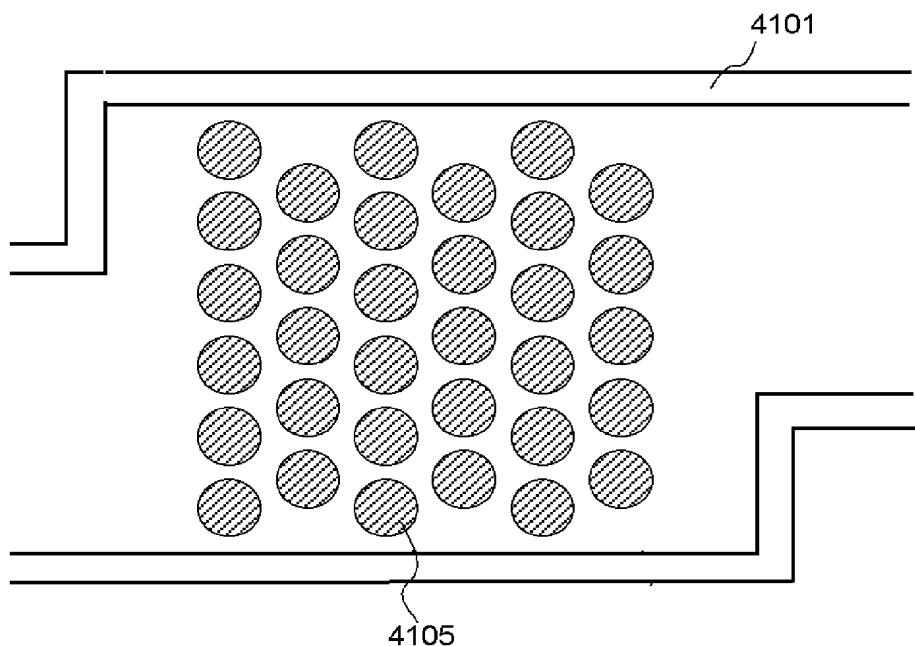
[図1]



[図2]

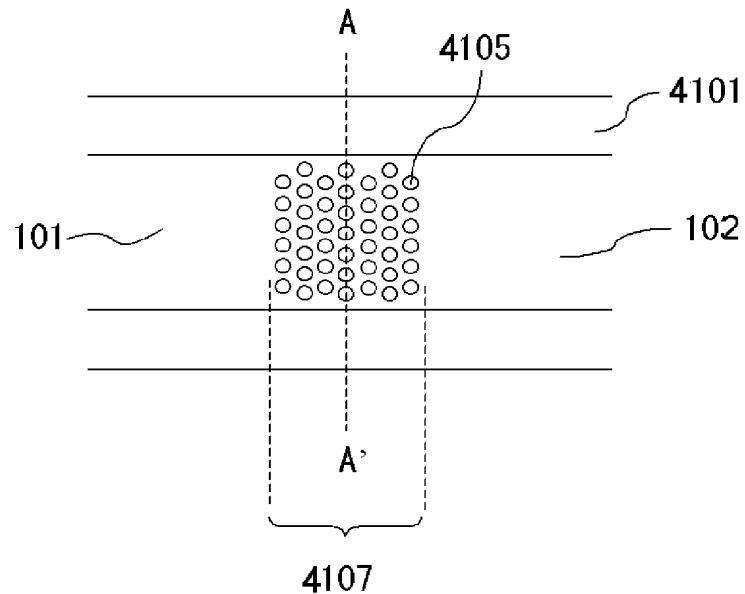


[図3]

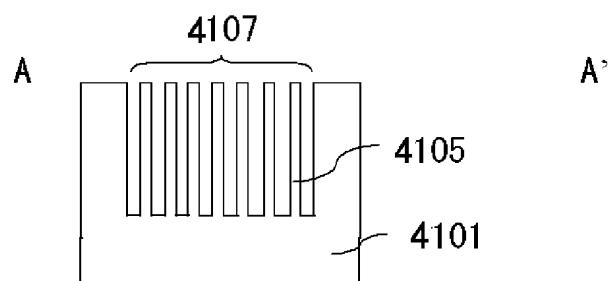


[図4]

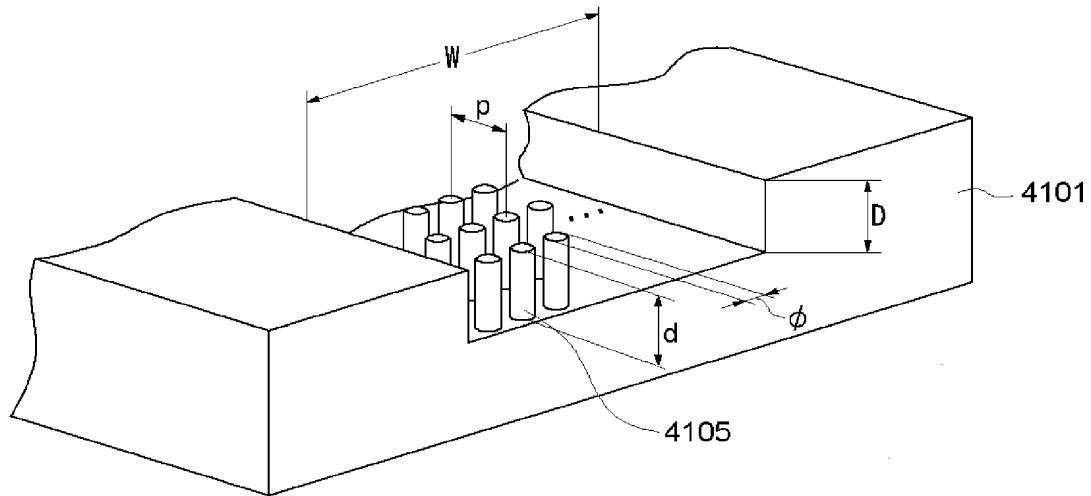
( a )



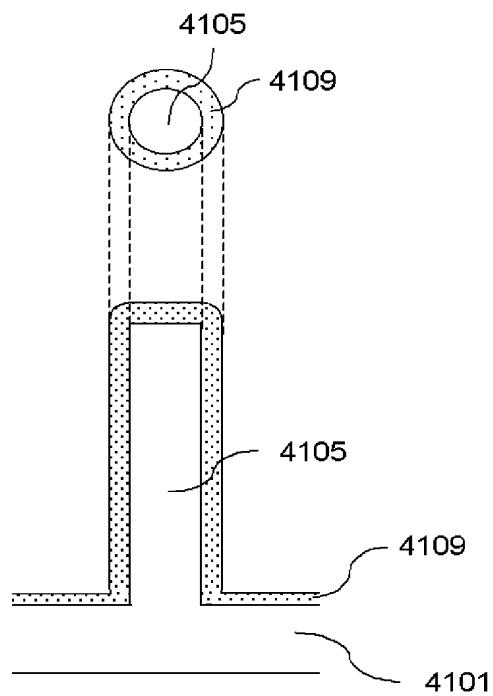
( b )



[図5]



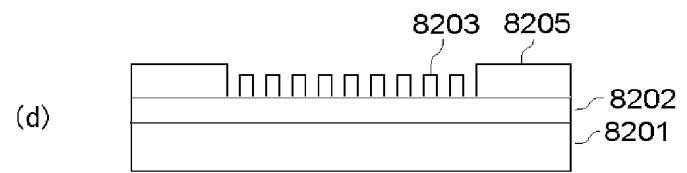
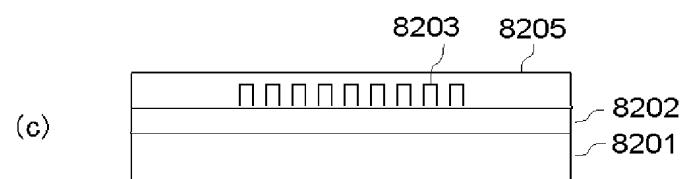
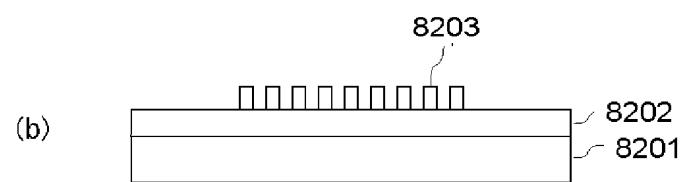
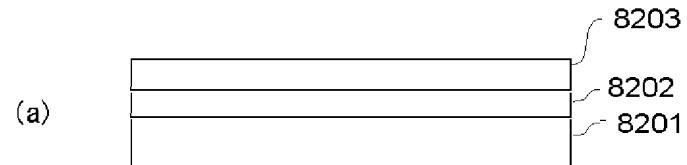
[図6]



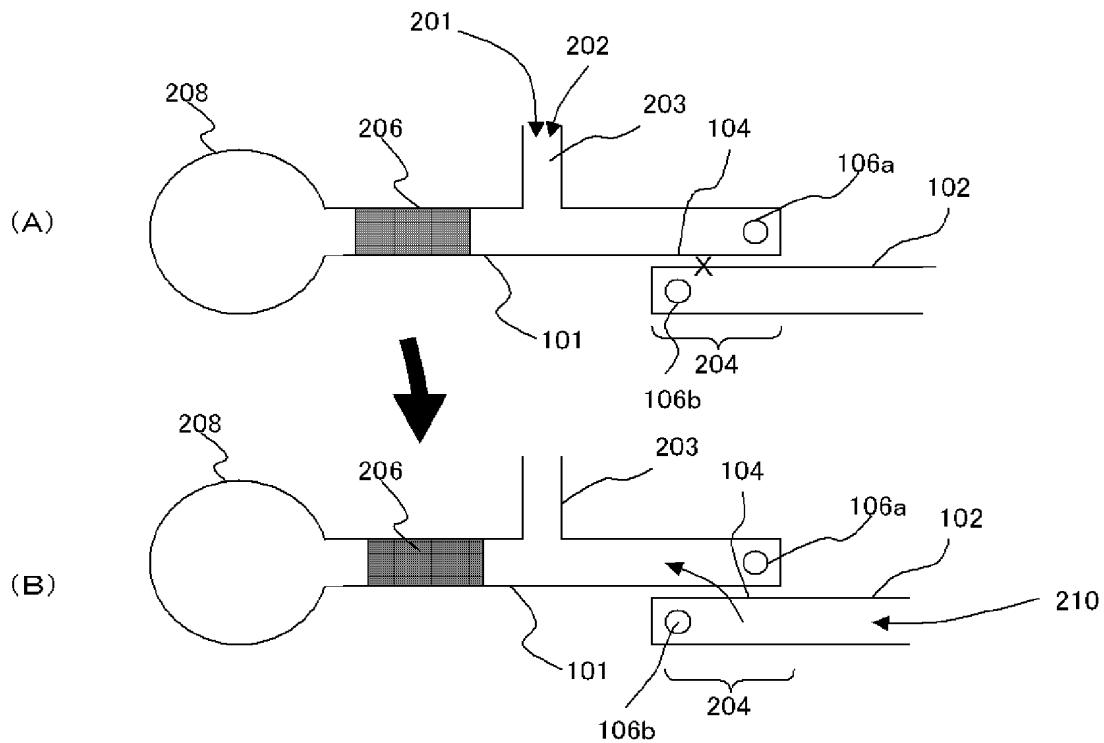
[図7]



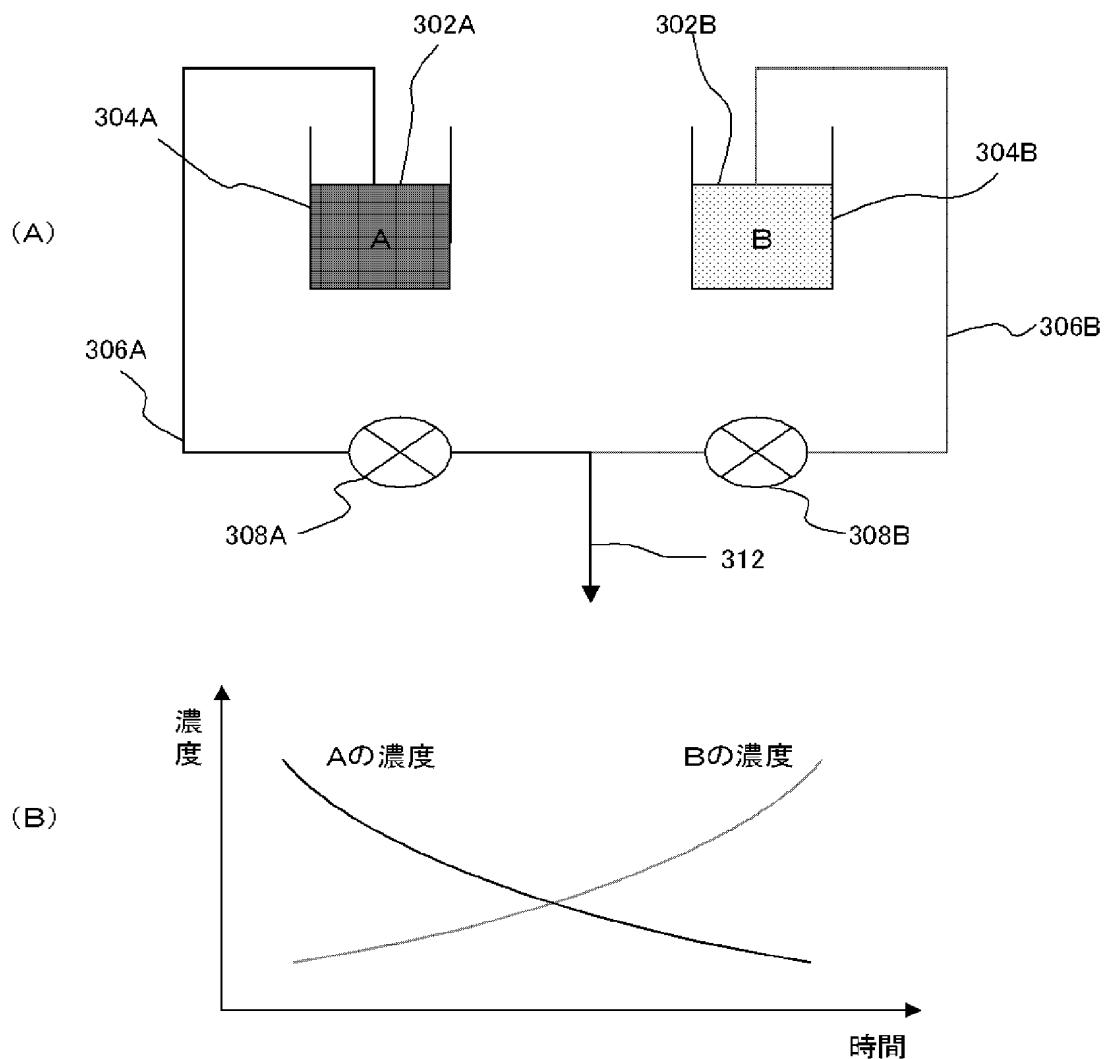
[図8]



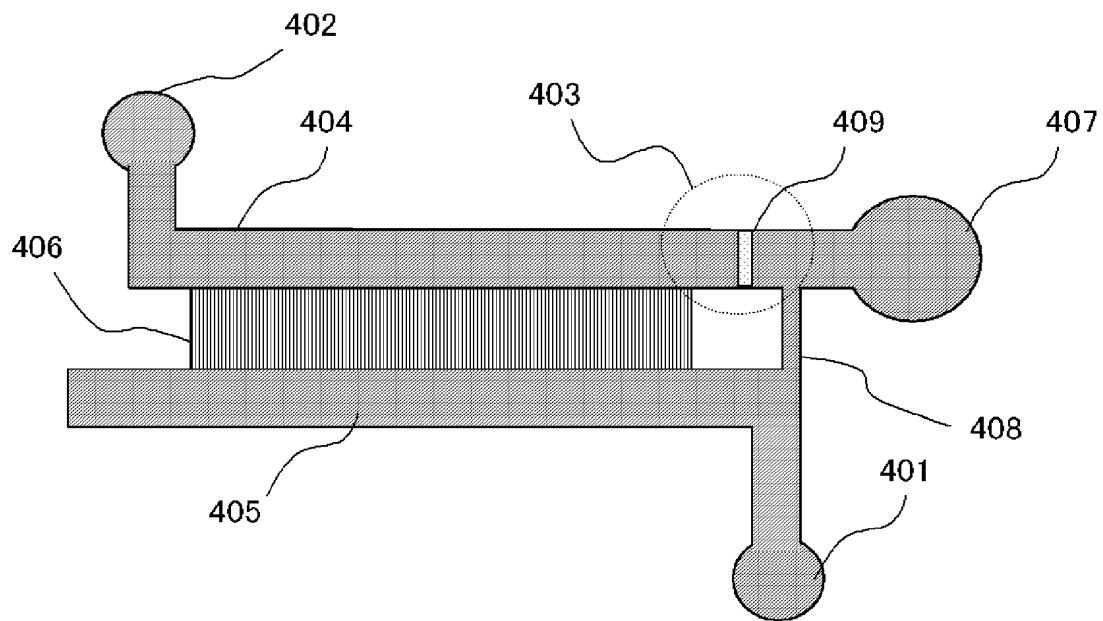
[図9]



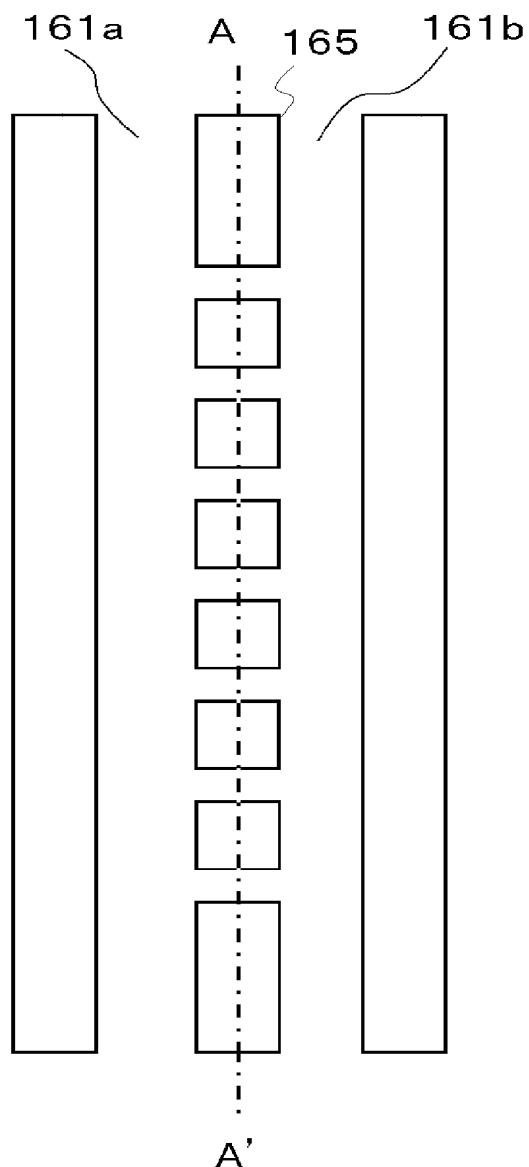
[図10]



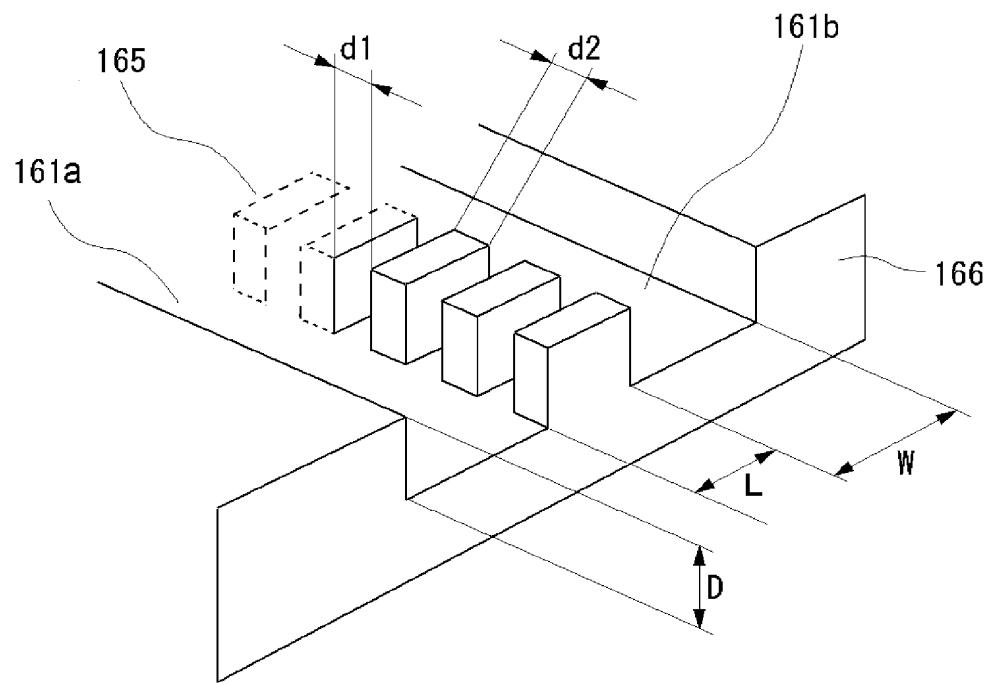
[図11]



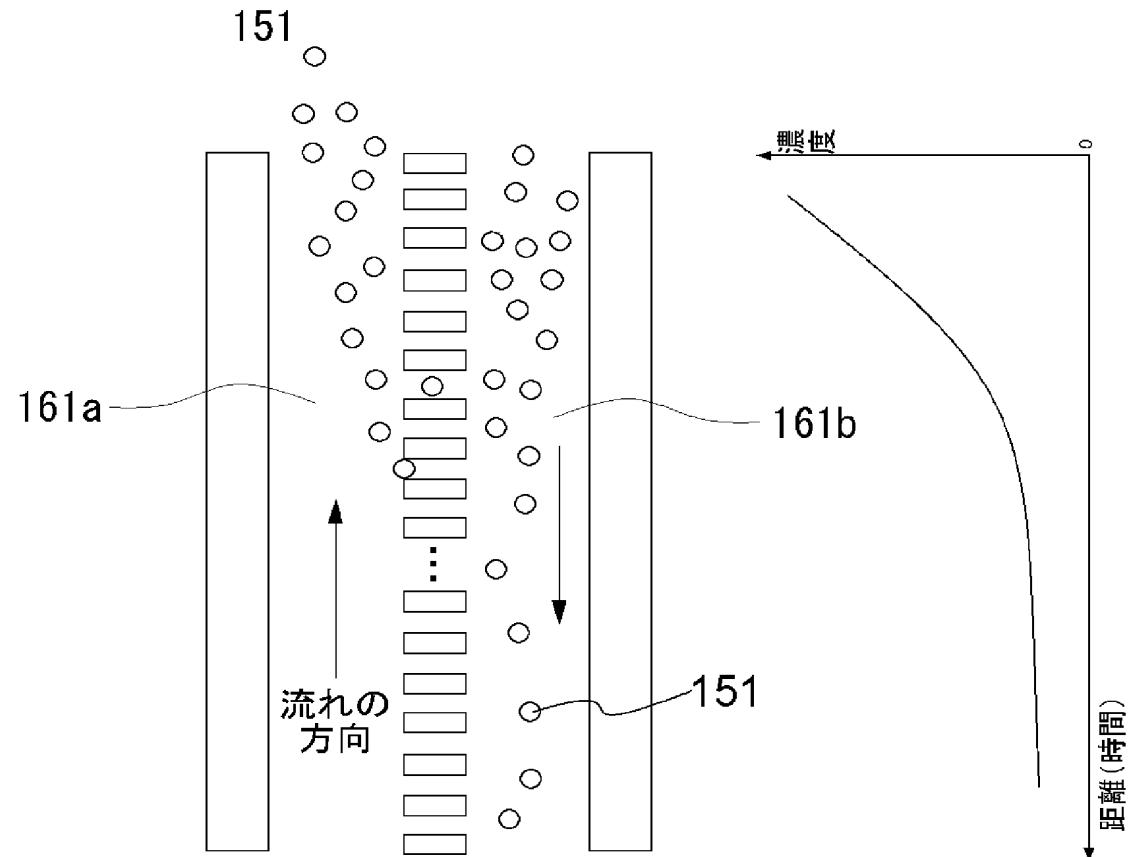
[図12]



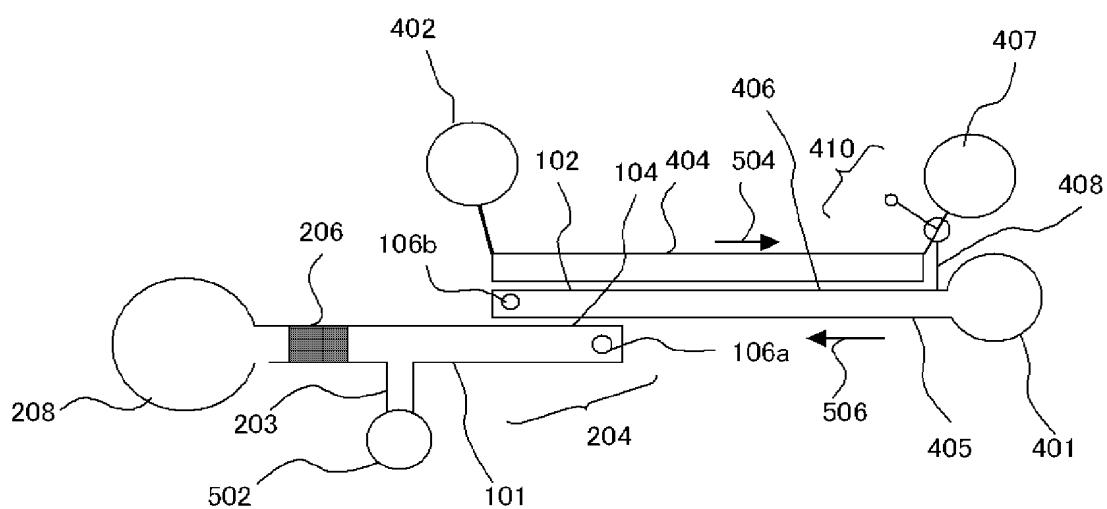
[図13]



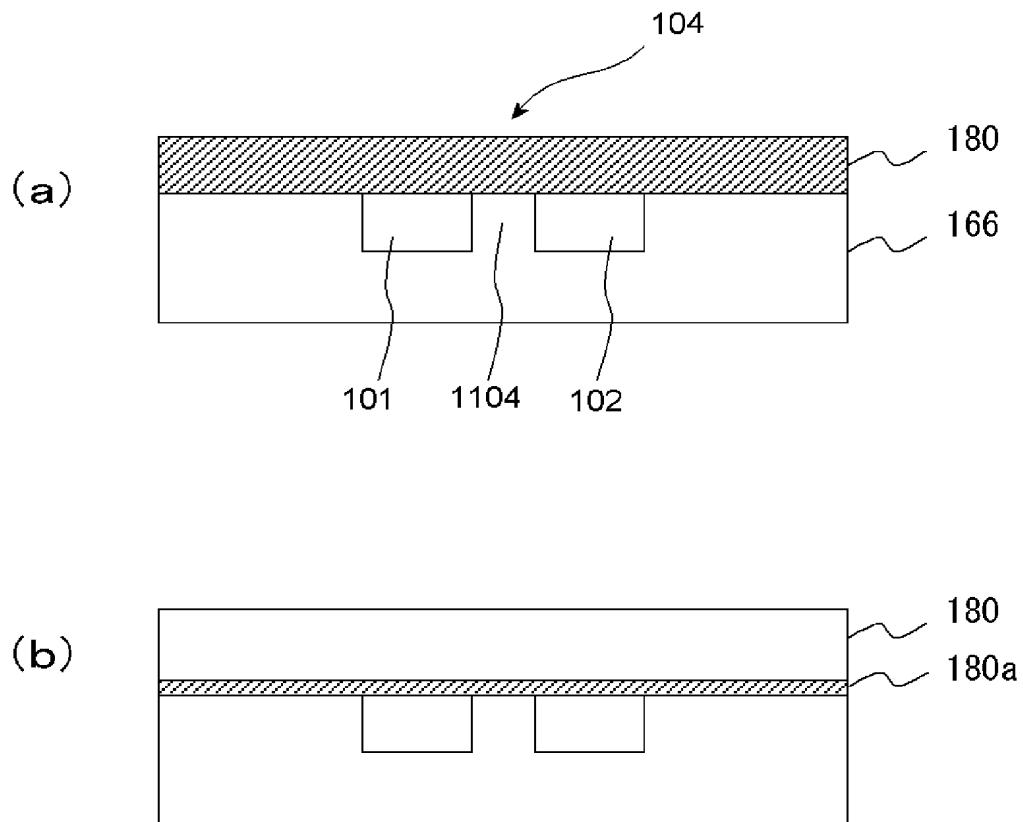
[図14]



[図15]

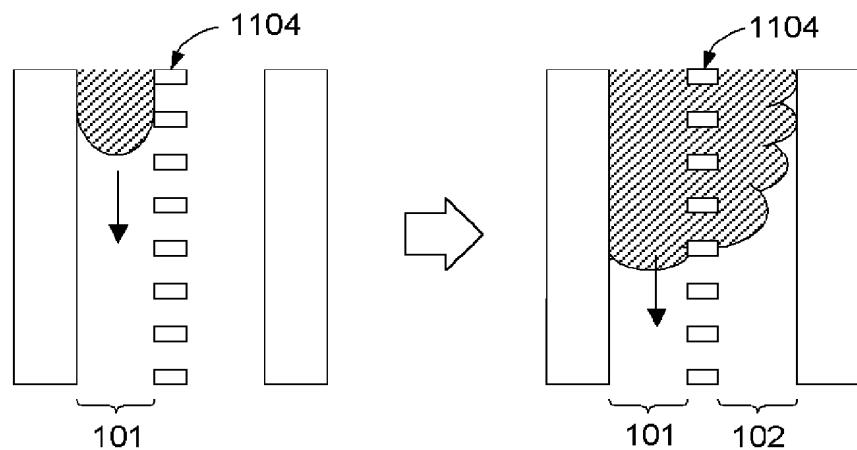


[図16]

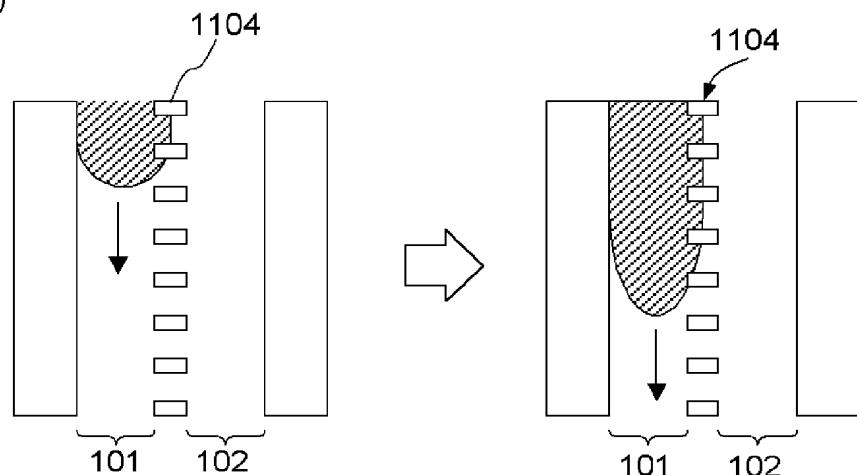


[図17]

(a)

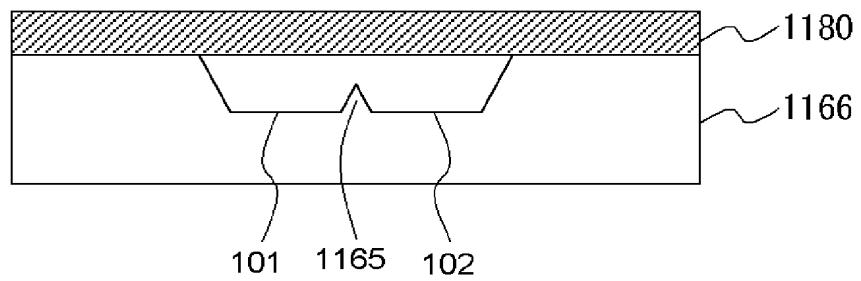


(b)

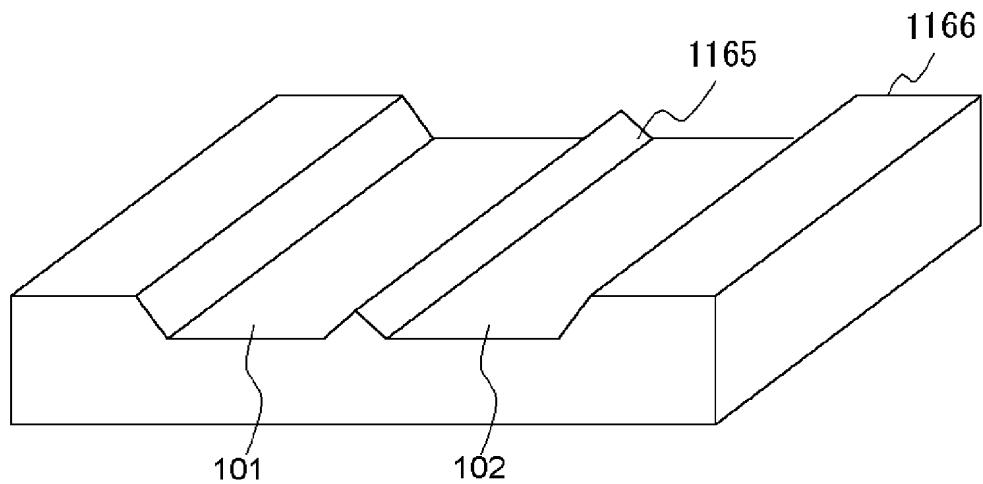


[図18]

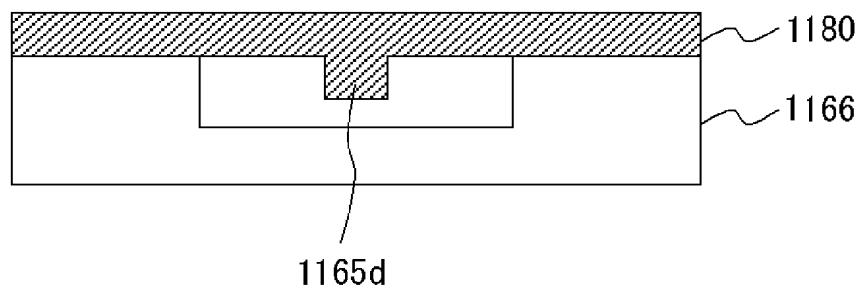
(a)



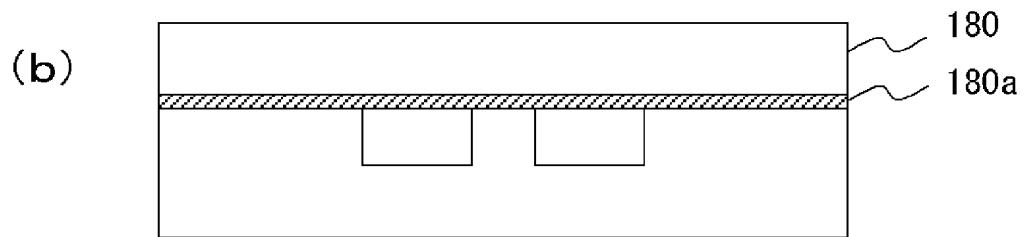
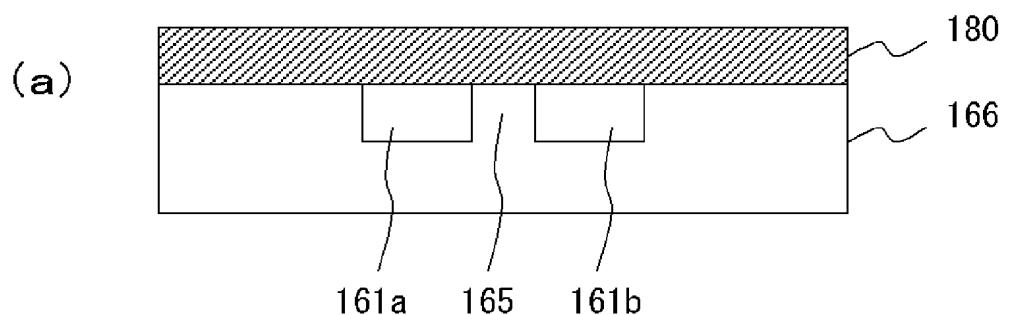
(b)



[図19]

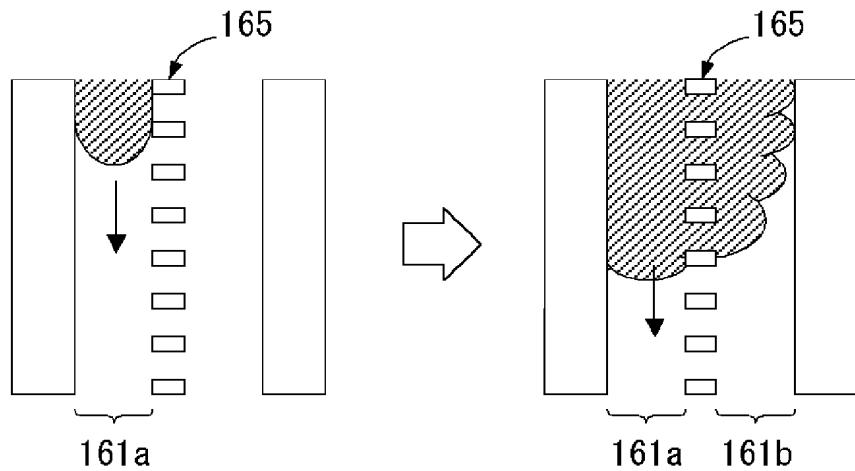


[図20]

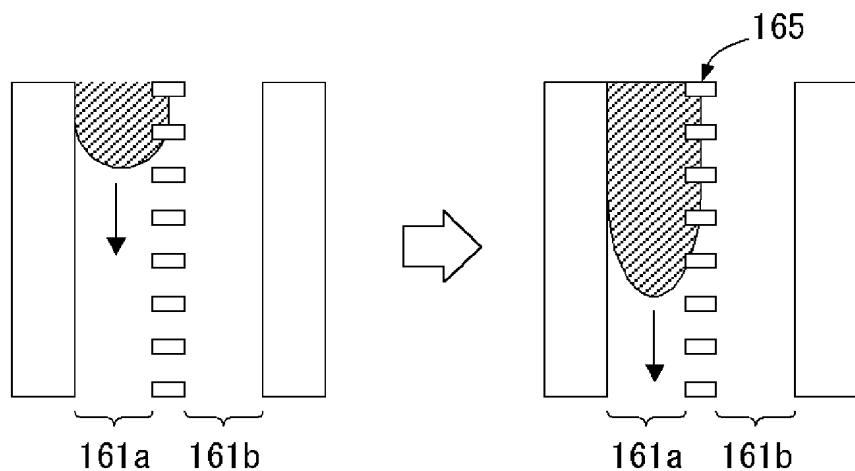


[図21]

(a)

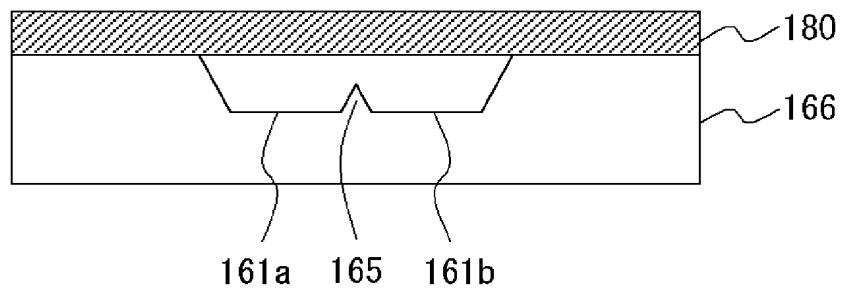


(b)

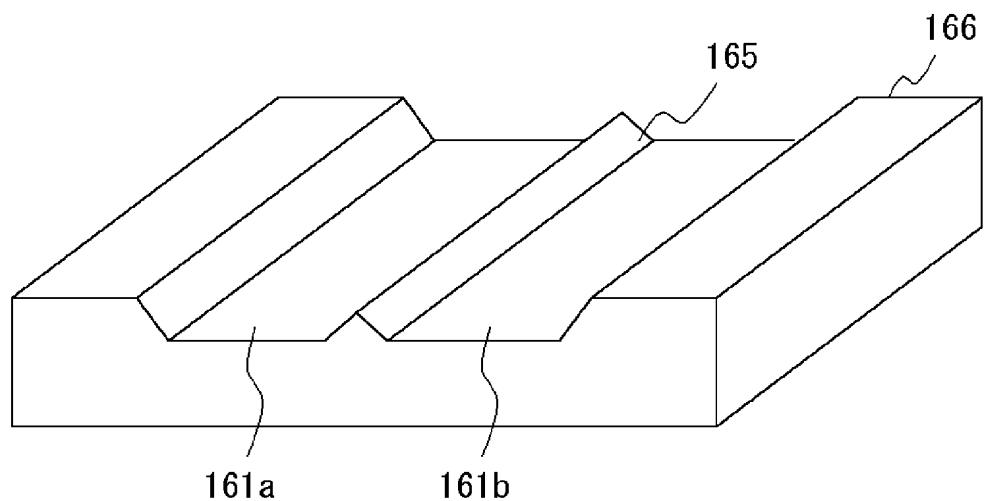


[図22]

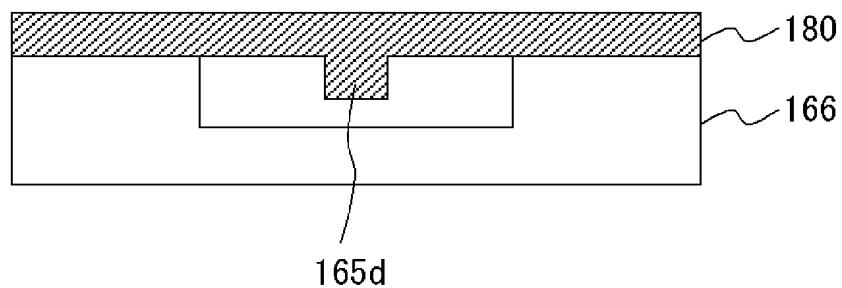
(a)



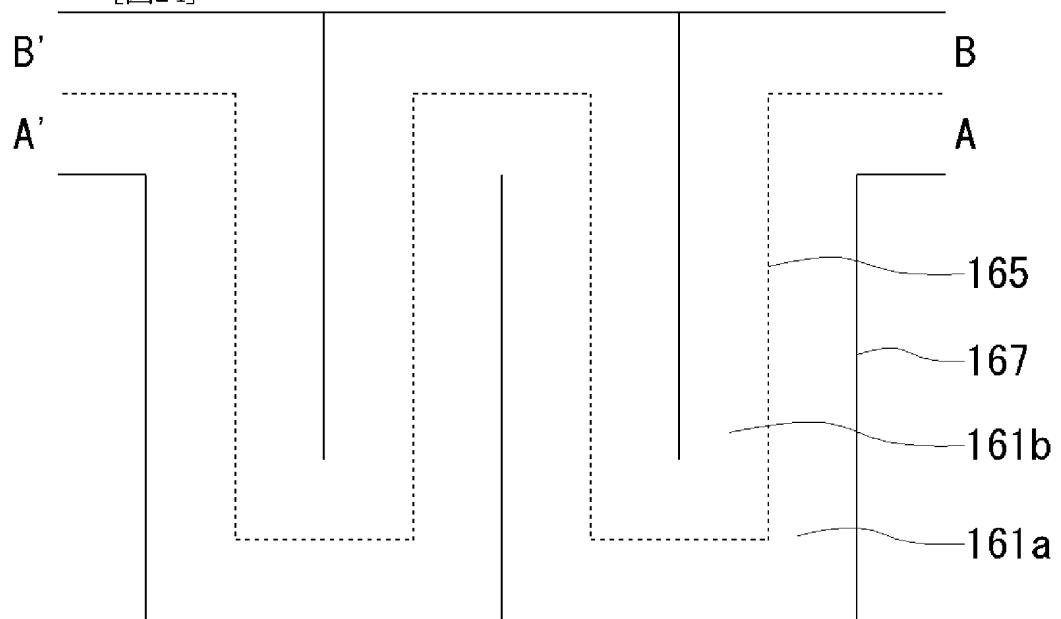
(b)



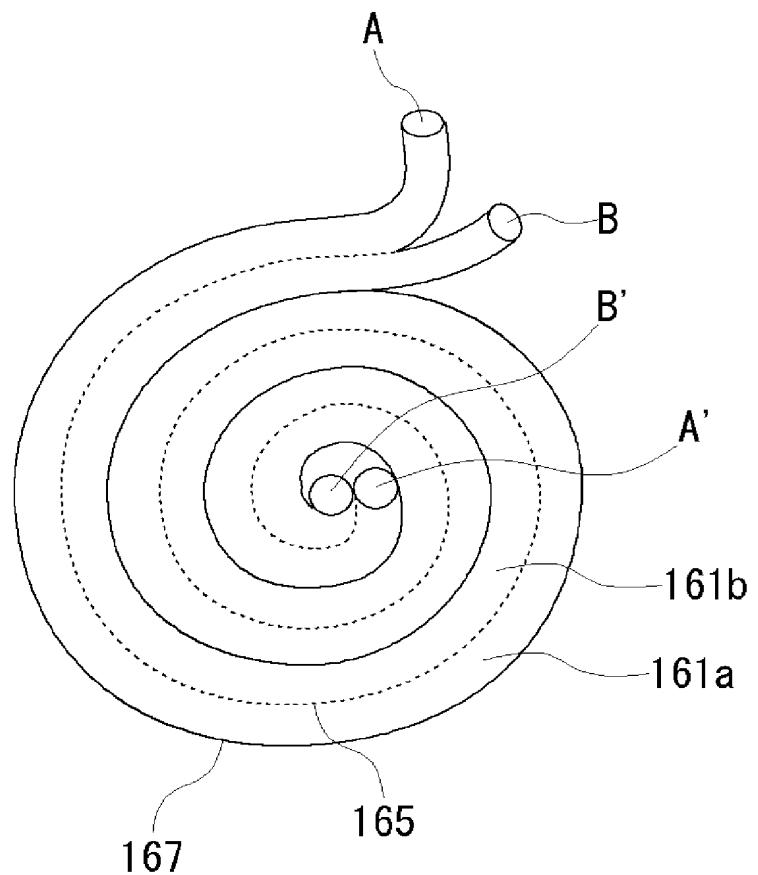
[図23]



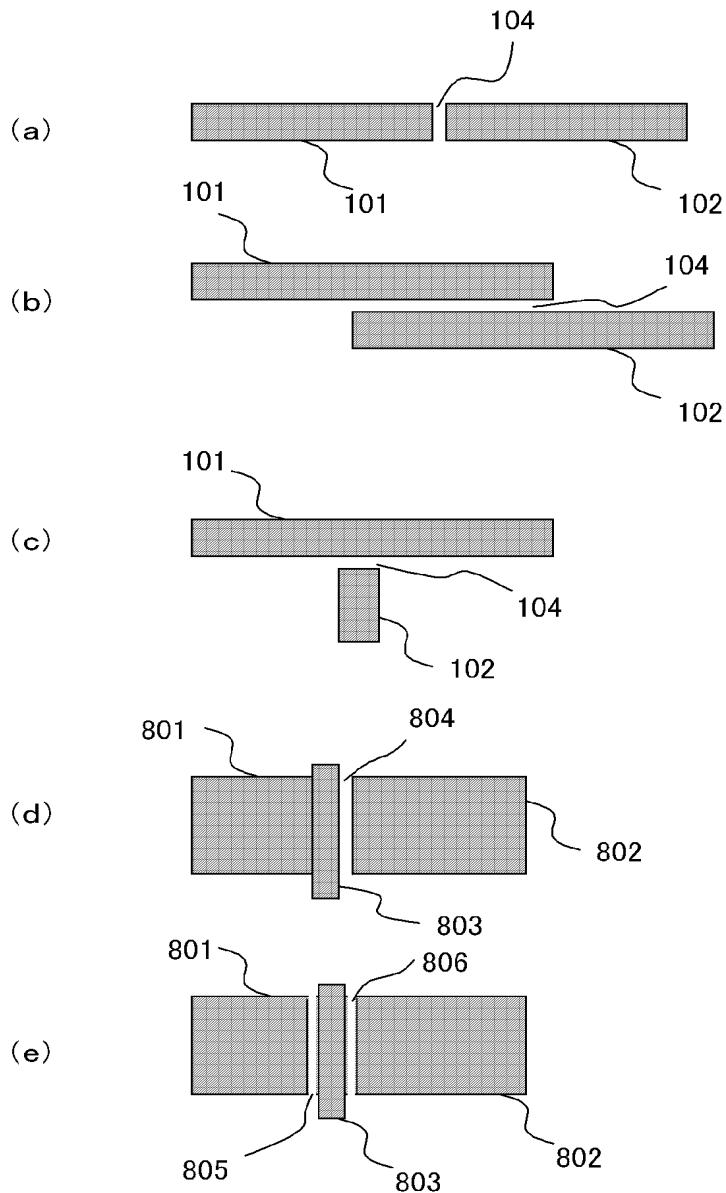
[図24]



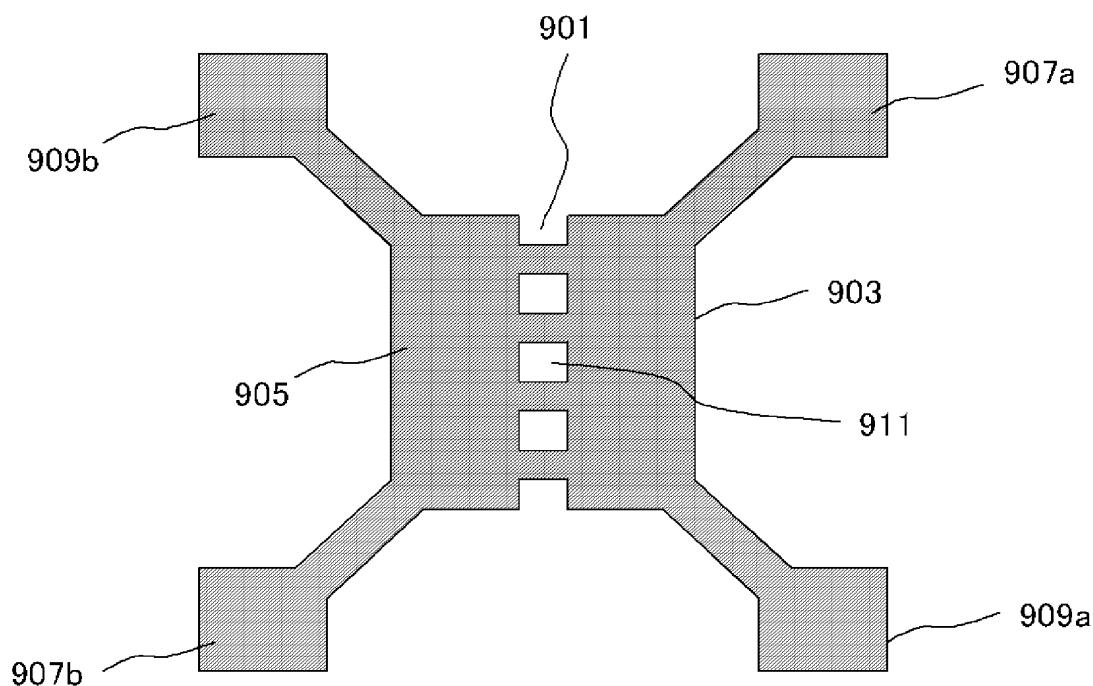
[図25]



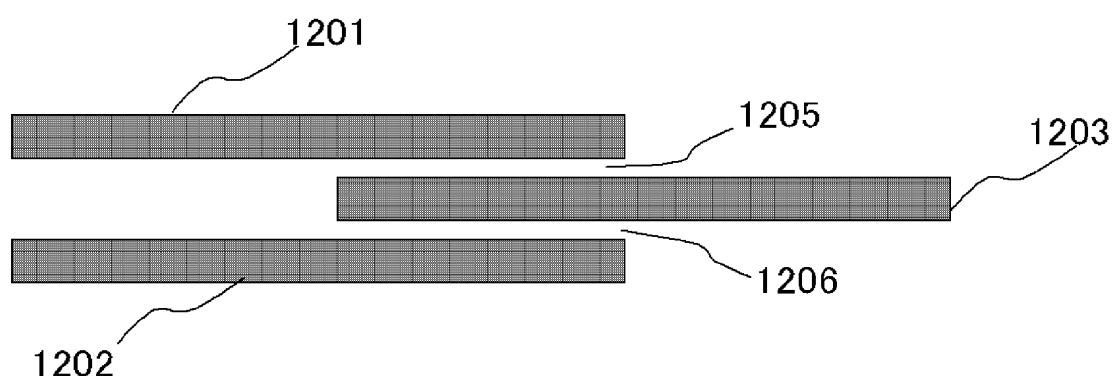
[図26]



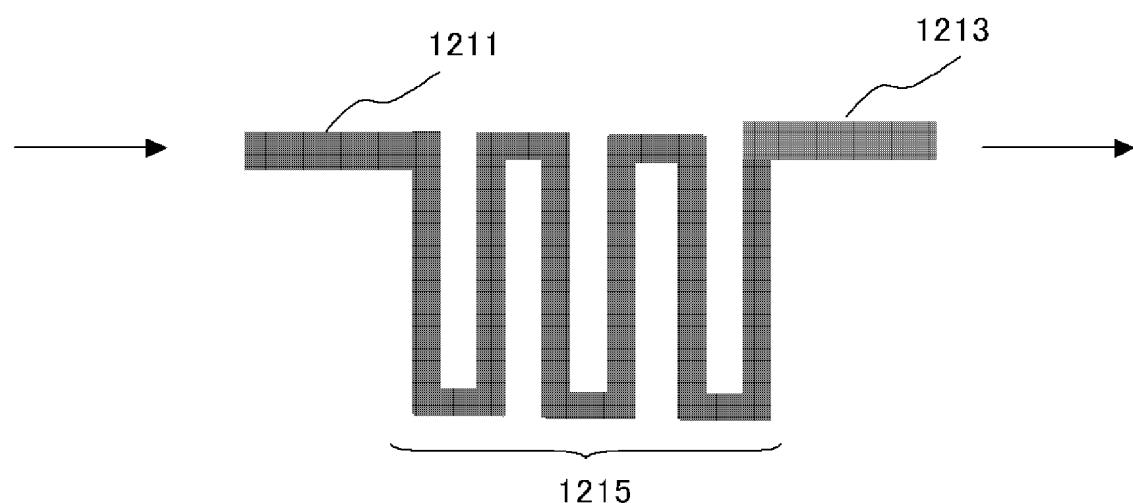
[図27]



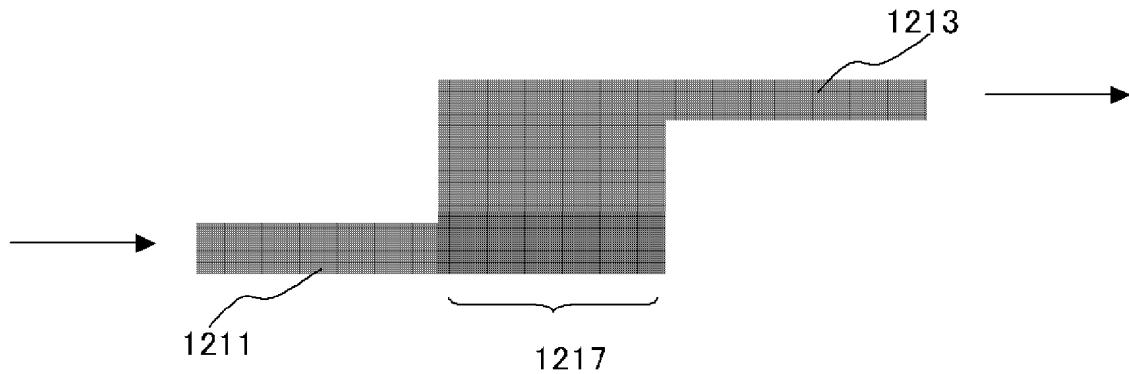
[図28]



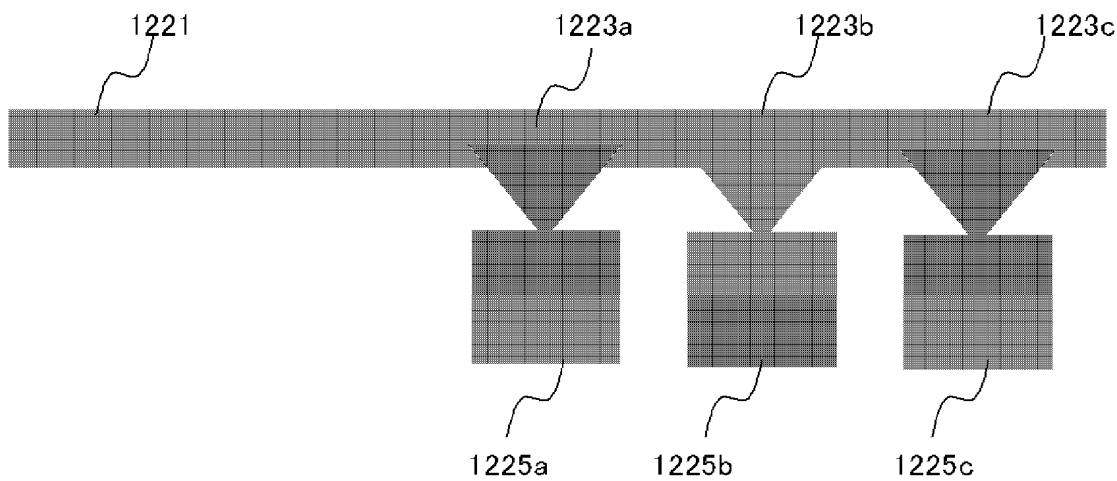
[図29]



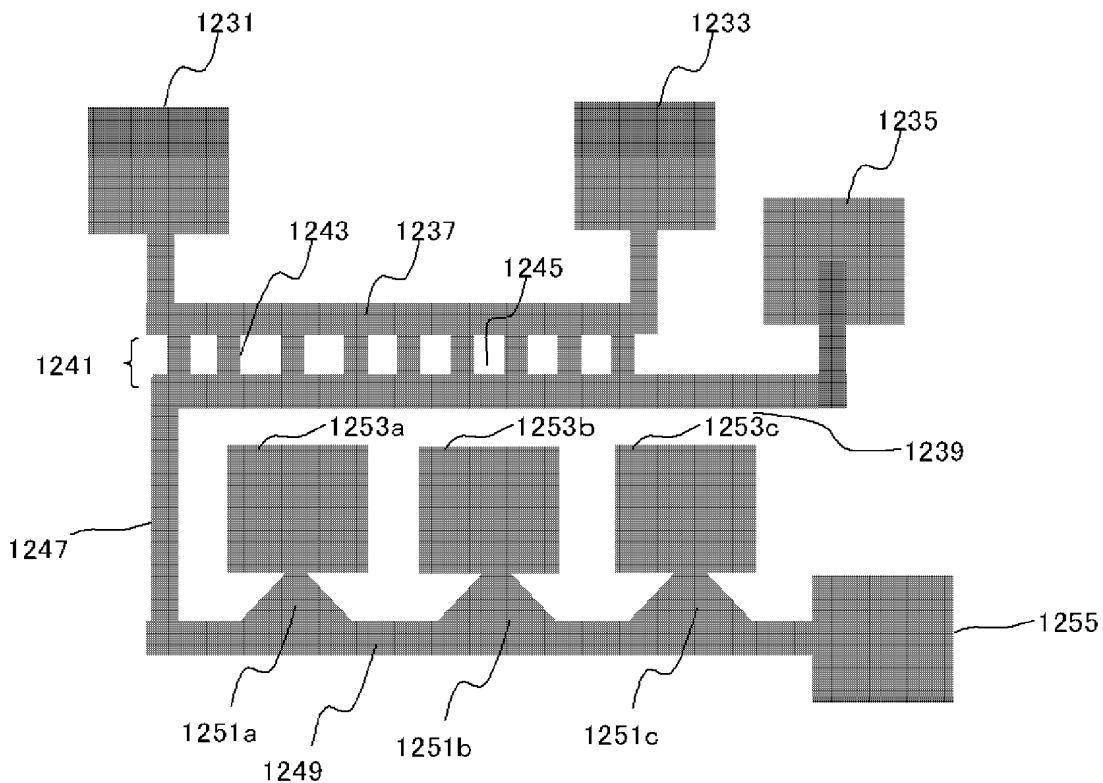
[図30]



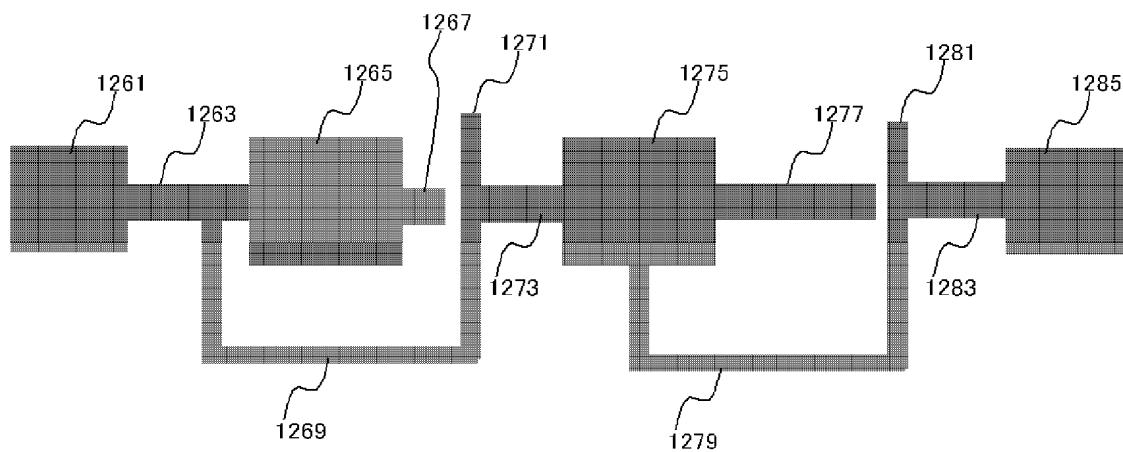
[図31]



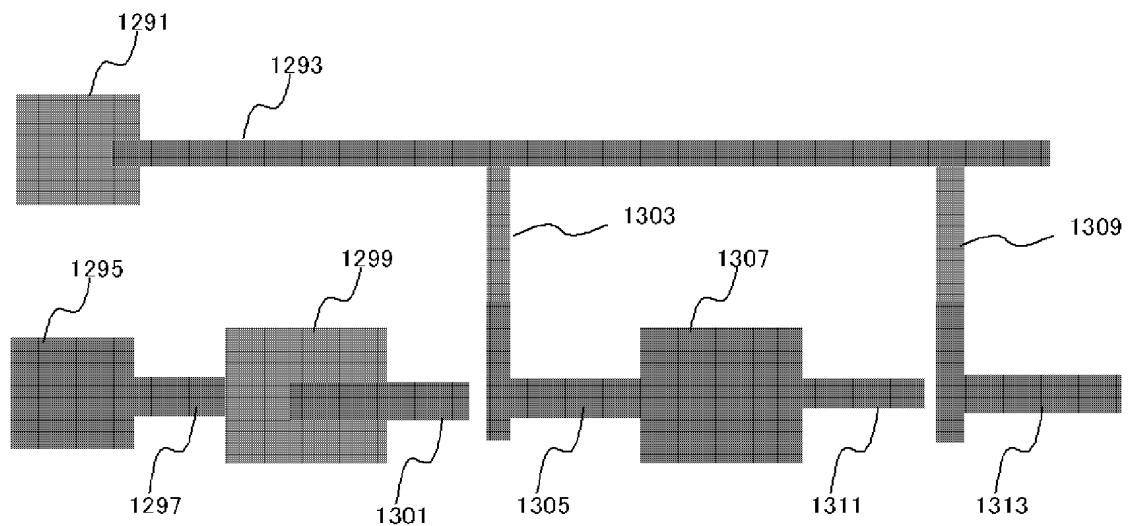
[図32]



[図33]



[図34]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001381

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> G01N30/34, G01N30/32, G01N37/00, G01N35/08, G01N27/62, B01J19/00, B03B5/00, B01D63/00, B01D69/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> G01N30/34, G01N30/32, G01N37/00, G01N35/08, G01N27/62, B01J19/00, B03B5/00, B01D63/00, B01D69/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-156481 A (Shimadzu Corp.), 30 May, 2003 (30.05.03), (Family: none)	1-18
A	JP 2002-538482 A (BIOMERIEUX S.A.), 12 November, 2002 (12.11.02), & EP 1159070 A & WO 00/63321 A & DE 60007285 D & FR 2790684 A & AU 3295300 A & CA 2362412 A & AU 761808 A & AT 256499 T	1-18
A	JP 2003-287479 A (Asahi Kasei Corp.), 10 October, 2003 (10.10.03), (Family: none)	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 February, 2005 (21.02.05)

Date of mailing of the international search report  
15 March, 2005 (15.03.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/001381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/51229 A (NEC Corp.) , 17 June, 2004 (17.06.04) , (Family: none)	1, 2, 4-11
P, A	WO 2004/50220 A (NEC Corp.) , 17 June, 2004 (17.06.04) , (Family: none)	1-18

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C 1 <sup>7</sup>	G01N 30/34 B01J 19/00	G01N 30/32 B03B 5/00	G01N 37/00 B01D 63/00	G01N 35/08 B01D 69/00	G01N 27/62
-----------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	------------

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C 1 <sup>7</sup>	G01N 30/34 B01J 19/00	G01N 30/32 B03B 5/00	G01N 37/00 B01D 63/00	G01N 35/08 B01D 69/00	G01N 27/62
-----------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	------------

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-156481 A(株式会社島津製作所) 2003.05.30 (ファミリーなし)	1-18
A	JP 2002-538482 A(ビオメリオーダクス エス.ア.) 2002.11.12 & EP 1159070 A & WO 00/63321 A & DE 60007285 D & FR 2790684 A & AU 3295300 A & CA 2362412 A & AU 761808 A & AT 256499 T	1-18
A	JP 2003-287479 A(旭化成株式会社) 2003.10.10 (ファミリーなし)	1-18

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

21.02.2005

## 国際調査報告の発送日

15.03.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

宮澤 浩

2 J 9407

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 2004/51229 A(日本電気株式会社)2004. 06. 17 (ファミリーなし)	1, 2, 4-11
P, A	WO 2004/50220 A(日本電気株式会社)2004. 06. 17 (ファミリーなし)	1-18